



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA
ÁREA DE CONOCIMIENTO DE CARDIOLOGÍA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA EN
NUESTRO ENTORNO. MEJORA EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS
FORMAS CON AFECTACIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO**

Presentada por:

JORGE SANZ SÁNCHEZ, Licenciado en Medicina

Dirigida por:

Dra. ESTHER ZORIO GRIMA

Dra. AITANA BRAZA BOÏLS

Valencia, septiembre 2018

Dña. ESTHER ZORIO GRIMA, Doctora en Medicina y Cirugía, Médico Adjunta del Servicio de Cardiología del Hospital La Fe de Valencia y responsable de la Unidad de Cardiopatías Familiares, Muerte Súbita y Mecanismos de Enfermedad del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe.

CERTIFICA:

Que la presente tesis doctoral, titulada:

“ESTUDIO DE LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA EN NUESTRO ENTORNO. MEJORA EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS FORMAS CON AFECTACIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO”

Ha sido realizada bajo mi dirección por el licenciado en Medicina, D. JORGE SANZ SÁNCHEZ

Y para que así conste, a todos los efectos oportunos, expide y firma la presente certificación,

Dra. Esther Zorio Grima

Valencia, septiembre 2018

Dña. AITANA BRAZA BOILS, Doctora en Biología, Investigadora Senior de la Unidad de Cardiopatías Familiares, Muerte Súbita y Mecanismos de Enfermedad del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe.

CERTIFICA:

Que la presente tesis doctoral, titulada:

“ESTUDIO DE LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA EN NUESTRO ENTORNO. MEJORA EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS FORMAS CON AFECTACIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO”

Ha sido realizada bajo mi dirección por el licenciado en Medicina, D. JORGE SANZ SÁNCHEZ

Y para que así conste, a todos los efectos oportunos, expide y firma la presente certificación,

Dra. Aitana Braza Boils

Valencia, septiembre 2018

Dña. PILAR MOLINA AGUILAR, Doctora en Medicina y Cirugía, Médico Adjunta del Servicio de Patología del Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Valencia y miembro de la Unidad de Cardiopatías Familiares, Muerte Súbita y Mecanismos de Enfermedad del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe.

CERTIFICA:

Que la presente tesis doctoral, titulada:

“ESTUDIO DE LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA EN NUESTRO ENTORNO. MEJORA EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS FORMAS CON AFECTACIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO”

Ha sido realizada bajo mi supervisión como tutora por el licenciado en Medicina, D. JORGE SANZ SÁNCHEZ

Y para que así conste, a todos los efectos oportunos, expide y firma la presente certificación,

Dra. Pilar Molina Aguilar

Valencia, septiembre 2018

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto no hubiera sido posible sin el apoyo y confianza de mis directoras Aitana Braza y muy especialmente Esther Zorio. Gracias Esther, no sólo por el esfuerzo durante el desarrollo de esta tesis doctoral, sino por los cinco años de residencia donde me has enseñado lo que significa la capacidad de trabajo, el esfuerzo y la generosidad.

A mi tutora, Pilar Molina, por toda la dedicación plasmada en esta tesis.

A Amparo Estellés y Josep Marí-Alexandre por todo el esfuerzo y entusiasmo.

A Beatriz Aguilera Tapia y María Paz Suárez Mier por su colaboración desinteresada y por su implicación en todos los temas relacionados con la muerte súbita cardíaca.

A todos los compañeros de la Universidad Politécnica de Valencia que tanto me habéis ayudado y de quienes he aprendido lo que significa el trabajo en equipo: Francisco, Santiago y Yolanda.

A todos los miembros de la Unidad de Valoración del riesgo de Muerte Súbita y del Instituto de Medicina Legal de Valencia, con especial mención a Jennifer Sancho, Yolanda Abellán, Juan Giner y Elvira

Garrido-Lestache, sin todos ellos esta tesis nunca hubiera tenido lugar.

A todos los amigos del servicio de Cardiología del Hospital La Fe con quienes he disfrutado y tanto he aprendido durante cinco años maravillosos.

A mi Co-R María por servirme de fuente de motivación e impulso para que este proyecto saliera adelante.

Cómo no a mis padres, a mi hermano y mis tíos. Por estar siempre ahí, dispuestos a ayudarme en todo y confiando plenamente en mí.

A ti Irene, por los días de trabajo en este proyecto donde me enseñaste que rendirse no era una opción. Pero sobre todo, por todo lo que hemos vivido hasta ahora y lo que está por venir.

Este trabajo ha sido realizado dentro de CaFaMuSME, con la colaboración de pacientes y familiares de la Asociación Valenciana de Cardiopatías Familiares y Muerte Súbita y del Memorial Nacho Barberá. Ha sido financiado con ayudas del Instituto de Salud Carlos III y Fondos FEDER “Una forma de hacer Europa” (RD12/0042/0029, PI14/014077, PI18/01582, Biobanco La Fe PT17/0015/0043) y del Ministerio de Economía y Competitividad [DPI2015-70821-R].

ABREVIATURIAS MÁS UTILIZADAS

AD: aurícula derecha

ADN: ácido desoxirribonucleico

AI: aurícula izquierda

AUC: área bajo la curva

BCRDH: bloqueo completo de la rama derecha del haz de His

biV: biventricular

BMP7: *bone morphogenetic protein 7*

BRIH: bloqueo de la rama izquierda del haz de His

CDH2: cadherina C

C/EBP- α : *enhancer binding protein alpha*

CTGF: *connective tissue growth factor*

CTNNA3: alfa-T-catenina

DAI: desfibrilador automático implantable

DES: desmina

DSC2: desmocolina 2

DSG2: desmogleína 2

DSP: desmoplaquina

EV: extrasístole ventricular

FLNC: filamina C

FAC: fracción de acortamiento de área

FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

GSK3B: *glycogen synthase kinase 3 beta*

IC: insuficiencia cardíaca

IGFBP5: *insuline like growth factor binding protein 5*

IF: filamentos intermedios

KLF15: *Krüpel-like factor 15*

LEF: *lymphoid enhancer factor*

LMNA: lamina A/C

MCA: miocardiopatía arritmogénica

miRNAs: microRNA

MLPA: *multiplex ligation-dependent probe amplification*

mRNA: ácido ribonucleico mensajero

MSC: muerte súbita cardíaca

NGS: *next generation sequencing*

PCR: *polymerase chain reaction*

PECP: proyección eje corto paraesternal

PELP: proyección eje largo paraesternal

PG: placoglobina

PKP2: placofilina 2

PLP: fosfolambán

PM: membrana plasmática

PPAR- γ : perixome proliferator activated receptor gamma

QRSf: QRS fraccionado

RTG: realce tardío de gadolinio

RM: resonancia magnética

ROC: *receiver operating characteristic*

RYR2: receptor de la rianodina

SAECG: electrocardiograma promediado de señales

SC: superficie corporal

SCN5A: subunidad alfa 5 del canal de sodio voltaje dependiente

SPSS: *Statistical package for the Social Sciences*

TCF: *T cell factor*

TGFB3: factor de crecimiento transformante beta 3

TMEM43: proteína transmembrana 43

TTN: titina

TV: taquicardia ventricular

TSVD: tracto salida ventrículo derecho

VI: ventrículo izquierdo

VD: ventrículo derecho

VTDVli: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo indexado

VTSVli: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo indexado

VTDVDi: volumen telediastólico del ventrículo derecho indexado

VTSVDi: volumen telesistólico del ventrículo derecho indexado

VUS: variante de significado incierto

"You only find what you look for and only recognize what you know"

Johan Wolfgang von Goethe (1749-1832)

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....1

1.1	Miocardiopatía arritmogénica.....	3
1.1.1	Definición.....	3
1.1.2	Epidemiología.....	5
1.1.3	Genética.....	6
	1.1.3.1 Genes desmosómicos.....	9
	1.1.3.2 Genes no desmosómicos.....	11
1.1.4	Características anatomopatológicas.....	14
1.1.5	Patogenia.....	19
1.1.6	Manifestaciones clínicas.....	23
1.1.7	Diagnóstico.....	25
	1.1.7.1 Imagen.....	31
	1.1.7.1.1 Ecocardiografía.....	31
	1.1.7.1.2 Resonancia magnética cardíaca.....	34
	1.1.7.2 Caracterización tisular.....	36
	1.1.7.3 Alteraciones electrocardiográficas.....	38
	1.1.7.3.1 Anomalías en la despolarización.....	38
	1.1.7.3.2 Anomalías en la repolarización.....	41
	1.1.7.3.3 Arritmias ventriculares.....	43
1.1.8	Estratificación del riesgo arritmico.....	47
1.1.9	Tratamiento.....	51
	1.1.9.1 Cambios en el estilo de vida.....	51
	1.1.9.2 Terapia farmacológica.....	53
	1.1.9.3 Ablación con catéter.....	56
	1.1.9.4 Implante de DAI.....	57
	1.1.9.5 Trasplante cardíaco.....	60
1.2	microRNAs.....	60

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS67

MATERIAL Y MÉTODOS73

3.1	Población a estudio.....	75
3.2	Estudio macroscópico e histológico cardíaco.....	78
3.3	Análisis estructural mediante RM cardíaca y ecocardiografía.....	80
3.3.1	Análisis del <i>strain</i> y disincronía mediante RM cardíaca.....	83
3.4	Estudio genético.....	85
3.5	Análisis del ECG.....	89
3.5.1	Análisis del vectocardiograma.....	90

3.5.2	Análisis de la amplitud de señal del electrocardiograma.....	94
3.6	miRNAs	94
3.7	Análisis estadístico.....	96
RESULTADOS		99
4.1	Variables clínicas.....	101
4.2	Estimaciones de prevalencia, incidencia de MSC y penetrancia de la MCA en nuestro entorno.	105
4.3	Afectación estructural en pacientes con MCA y criterios <i>Task Force</i> 2010.....	109
4.4	Estudio genético y correlación genotipo-fenotipo en MCA	123
4.5	Nuevas aportaciones de la RM cardiaca	135
4.5.1	Realce tardío de gadolinio.....	135
4.5.2	<i>Strain</i> y disincronía del VI para la identificación de la afectación del VI en pacientes con MCA.	140
4.6	Nuevas aportaciones del ECG de superficie	151
4.6.1	ECG de superficie con análisis convencional: derivaciones de cara inferior y bajos voltajes para la identificación de la afectación del VI en pacientes con MCA.	151
4.6.2	ECG de superficie con análisis avanzado: VCG y amplitud de la señal para la identificación de la afectación del VI en pacientes con MCA.	154
4.6.2.1	Vectocardiograma.....	154
4.6.2.2	Amplitud de la señal para la identificación de la afectación del VI en pacientes con MCA	158
4.7	Nuevas aportaciones de biología molecular: miRNAs plasmáticos.	160
DISCUSIÓN.....		173
5.1	Análisis descriptivo y características de la serie a estudio	175
5.2	Estimaciones de prevalencia e incidencia de MSC en nuestro entorno.....	178
5.3	Afectación estructural	180
5.4	Estudio genético y correlación genotipo-fenotipo	184

5.5	Nuevas aportaciones de la resonancia magnética	
	cardíaca.....	189
5.5.1	Análisis del realce tardío de gadolinio	189
5.5.2	<i>Strain</i> y disincronía radial del VI.....	191
	5.5.2.1 Valoración de la disfunción ventricular.....	193
	5.5.2.2 Alteraciones segmentarias de la contractilidad.....	195
5.6	Nuevas aportaciones del electrocardiograma de	
	superficie.....	196
5.6.1	ECG de superficie con análisis convencional: derivaciones de cara	
	inferior y bajos voltajes.....	196
5.6.2	Electrocardiograma de superficie con análisis avanzado.....	199
	5.6.2.1 Análisis del vectocardiograma.....	199
	5.6.2.2 Análisis de la amplitud de señal.....	201
5.7	Nuevas aportaciones de la biología molecular: miRNAs	
	plasmáticos.....	202
	CONCLUSIONES	209
	BIBLIOGRAFÍA.....	215
	ANEXOS.....	261

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

1.1 Miocardiopatía arritmogénica

1.1.1 Definición

La miocardiopatía arritmogénica (MCA) es una enfermedad cardíaca de origen genético caracterizada por la sustitución fibroadiposa del tejido miocárdico que predispone al desarrollo de arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca (MSC).

Hasta en un 60% de los pacientes(1) se pueden observar mutaciones patogénicas existiendo una afectación familiar que oscila entre el 30 y el 50% de los casos, normalmente con un patrón de herencia autosómico dominante con expresión variable y penetrancia incompleta(2), aunque existen formas recesivas (síndrome de Carvajal, síndrome de Naxos) asociadas a fenotipos cutáneos(3).

La primera descripción de la enfermedad se reportó sobre una cohorte de 24 pacientes en 1982 por Marcus et al (4). Desde entonces, se ha caracterizado por la presencia de degeneración de los cardiomiocitos ventriculares e infiltración fibroadiposa con una variable participación de infiltrados inflamatorios. Históricamente se describió una afectación preferencial del tracto de salida, el ápex y el infundíbulo del ventrículo derecho (VD), el llamado “triángulo de la displasia”(5)(6). Sin embargo, posteriormente se ha observado una afectación del ventrículo izquierdo (VI) en hasta el 50% de los casos

(7)(8). Es por ello, que el llamado “triángulo de la displasia” se considera actualmente desplazado a regiones basal inferior y anterior del VD y la pared posterolateral del VI (Figura 1-1), encontrándose afectado el ápex del VD sólo en formas muy avanzadas del VD(9). Las formas con afectación predominante del VI normalmente se presentan con una afectación precoz de este ventrículo en ausencia de disfunción significativa del VD y se han descrito más comúnmente asociadas a mutaciones en desmoplaquina y fosfolambán (10) (11).

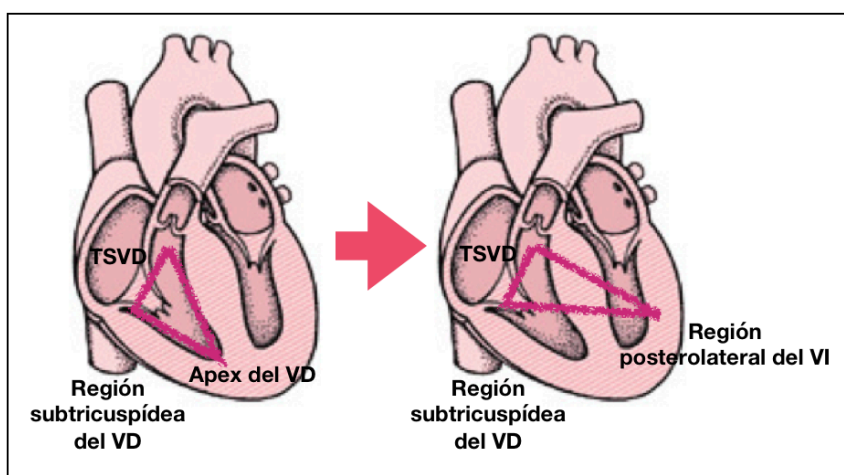


Figura 1-1. Representación gráfica de la modificación del triángulo de la displasia. A la izquierda esquema clásico con afectación del tracto de salida del VD, región subtricuspídea del VD y ápex del VD. A la derecha patrón de afectación reconocido actualmente con participación del tracto de salida del VD, región subtricuspídea del VD y región posterolateral del VI. TSVD: tracto de salida del VD; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

1.1.2 Epidemiología

La MCA tiene una prevalencia en la población general de 1:1000 a 1:5000 (5) y, puesto que el criterio de la Unión Europea para definir una enfermedad rara es una prevalencia $<5/10000$, ésta es reconocida como tal, con un ORPHA code 247. En las últimas décadas se le ha reconocido un alto impacto social, económico y mediático en tanto en cuanto es causa de MSC en jóvenes menores de 35 años en un 15%–25% (12)(13). Ocupa el primer puesto en las causas de muerte súbita asociada al deporte (27%) en España e Italia (5)(14), siendo más fácilmente explicable este dato desde que se demostró que la participación en competiciones deportivas se asocia a un desarrollo más precoz de la enfermedad y a un riesgo aumentado de arritmias ventriculares en sujetos afectados por ella(15). Es extremadamente raro el desarrollo de signos o síntomas de la enfermedad antes de los 12 años o después de los 60(16).

Aunque la MCA es una enfermedad autosómica y, por lo tanto, no ligada al sexo, los hombres sufren más la enfermedad que las mujeres (3:1)(16)(17). Esta observación podría estar relacionada con una mayor expresividad clínica debida a una práctica deportiva más intensa y sin el efecto antiapoptótico del estradiol en los hombres en comparación con las mujeres (18). Sin embargo, los datos publicados acerca de la asociación del sexo con una mayor incidencia de arritmias

ventriculares o un peor pronóstico muestran datos contradictorios (19) (11).

1.1.3 Genética

A los tradicionales genes desmosómicos responsables de la enfermedad (placofilina2 (PKP2), DSP, desmocolina2 (DSC2), desmogleína2 (DSG2) y placoglobina (PG)) (Figura 1-2) recientemente se han unido otros en escasas publicaciones (alfaT-catenina, desmina, laminaA/C, fosfolambán, factor de crecimiento transformante beta3, proteína transmembrana43 y titina) (20)(21)(22). La lista de genes causantes de MCA (Tabla 1-1) está en constante evolución. En 2001(23) el gen del receptor de la rianodina fue incorporado a ella aunque posteriormente se aclaró que los casos publicados correspondían a fenocopias de MCA(24), se trataba de pacientes con taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica que simulaban una MCA por alteraciones estructurales menores en el VD. El gen del canal del sodio es otro gen candidato que en algunas publicaciones(25)(26)(27) se ha relacionado con un fenotipo de MCA sin que de forma uniforme y generalizada se haya añadido al listado de genes causantes de MCA.

En diversos estudios se ha confirmado que las mutaciones

asientan con más frecuencia en el gen de la placofilina 2 (PKP2) mientras que el segundo lugar parece estar más disputado, según la serie consultada (28) (Tabla 1-2).

Gen	Proteína codificada	Localización celular	Locus
PG	Placoglobina	Desmosoma	17q21.2
DSP	Desmoplaquina	Desmosoma	6p24.3
PKP2	Placofilina 2	Desmosoma	12p11.21
DSG2	Desmogleína 2	Desmosoma	18q12.1
DSC2	Desmocolina 2	Desmosoma	18q12.1
TMEM43	Proteína transmembrana 43	Membrana nuclear	3p25.1
LMNA	Lamina A/C	Membrana nuclear	1q22
DES	Desmina	Filamentos intermedios	2q35
CTNNA3	AlfaT-catenina	Unión adherens	10q21.3
PLN	Fosfolambán	Bombas ATP-as del retículo sarcoplásmico	6q22.31
TGFB3	Factor de crecimiento transformante beta 3	Factor de crecimiento	14q24.3
TTN	Titina	Sarcómero	2q31.2
SCN5A	Subunidad alfa 5 del canal de sodio voltaje dependiente (Nav1.5)	Canal de sodio	3p22.2
CDH2	Cadherina C	Unión adherens	18q12.1

Tabla 1-1. Lista de genes responsables de MCA.

País	Tamaño muestra, probandos no relacionados	% con MS resucitada	Genes estudiados	Genes mutados	Rendimiento del estudio genético
Finlandia (29)	29		DSP, PKP2, DSG2 y DSC2.	10% PKP2, 3% DSC2 y 3% DSP.	17%
Francia (30)	135	9%	JUP, DSP, PKP2, DSG2 y DSC2	31% PKP2, 10% DSG2, 4,5% DSP, 1,5% DSC2, y 0% PG	33%
Dinamarca (31)	65		PKP2, DSP, DSC2, DSG2, PG y TGF- β 3.	37% PKP2, 21% PG, 21% DSC2, 10,5% DSP y 10,5% DSG2	30%
Italia (32)	80	Desconocida	PKP2, DSP, DSC2, DSG2, PG y TGF- β 3.	16% DSP, 14% PKP2, 10% a DSG2 y 2,5% TGF β 3.	42%
Datos combinados (5)			PKP2, DSP, DSC2, DSG2, PG	PKP2 (10-45%), DSP (10-15%), DSG2 (7-10%) y DSC2 (2%).	40%

Tabla 1-2. Distribución de mutaciones en genes responsables de MCA en las diferentes series publicadas en la literatura.

1.1.3.1 Genes desmosómicos

Placofilina 2 (PKP2): proteína armadillo de repetición localizada en la zona externa del desmosoma y responsable de la interacción con múltiples proteínas de adhesión celular (33). Se han identificado más de 150 mutaciones patogénicas responsables de la enfermedad(34), siendo un 40% pequeñas deleciones o inserciones, un 25% mutaciones *nonsense*, un 20% mutaciones *missense* y un 15% variantes patogénicas de *splicing*(22).

Desmoplaquina (DSP): es la proteína más abundante en el desmosoma siendo el principal constituyente de la placa interna. Pertenecce a la familia de las plaquinas y se distinguen dos isoformas (desmoplaquina I y desmoplaquina II)(35). Se han identificado casi 100 mutaciones patogénicas responsables de la enfermedad siendo un 40% variaciones *missense*, un 30% mutaciones *nonsense* y el resto pequeñas deleciones o inserciones (22).

Desmogleina 2 (DSG2): Desmogleína es una proteína perteneciente a la familia de las cadherinas desmosómicas junto con la desmocolina 2 (DSC). Existen 4 isoformas, siendo la DSG2 la única que se expresa en los cardiomiocitos(36). Se han descrito más de 50 varian-

tes patogénicas siendo un 60% mutaciones *missense*, un 20% pequeñas inserciones o deleciones y un 20% cambios en el lugar de *splicing*(32)(37).

Desmocolina 2 (DSC2): Desmocolina pertenece igualmente a la familia de las cadherinas desmosómicas y, junto con la DSG, es el principal constituyente de la placa desmosómica y participan en la adhesión celular, procesos de señalización intracelular y en la regulación de la morfogénesis tisular (22). Se han descrito menos de 50 mutaciones patogénicas asociadas a MCA, siendo un 50% mutaciones *missense* y el resto mutaciones *nonsense* y pequeñas inserciones o deleciones (34).

Placoglobina (PG): proteína perteneciente a la familia de las cateninas, forma parte tanto de las uniones adherentes como de los desmosomas participando de manera crucial en la unión de las cadherinas desmosómicas (DSG, DSC) al citosqueleto. En el gen que la codifica (JUP) se han identificado hasta el momento menos de 20 mutaciones patogénicas causantes de MCA siendo un 50% mutaciones *missense* (22).

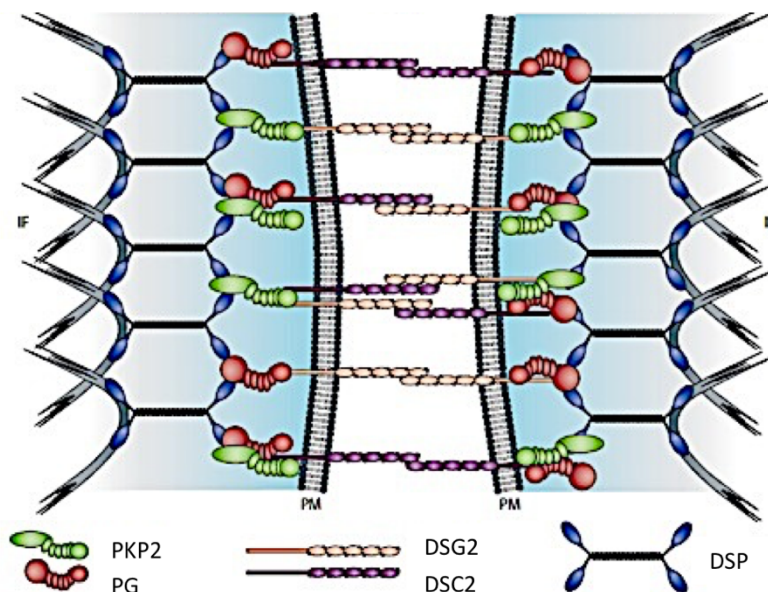


Figura 1-2. Proteínas del desmosoma. DSC2:Desmoculina 2; DSG2:Desmogleína 2; DSP:Desmoplaquina; IF Filamentos intermedios; PG:Placoglobina; PKP2:Placofilina 2; PM: Membrana plasmática;. Modificado de Basso et al, 2009 (17).

1.1.3.2 Genes no desmosómicos

Desmina (DES): principal proteína de los filamentos intermedios del citoesqueleto, situada adyacente a la línea Z. Constituye un nexo de unión entre la maquinaria contráctil celular y el citoesqueleto, los discos intercalares y el núcleo. Se han descrito menos de 10 mutaciones patogénicas asociadas a MCA, de las cuales un 90% son mutaciones *missense* (34).

α T-catenina (CTNNA3): proteína citoplasmática que forma parte del complejo cadherina-catenina y desempeña un papel fundamental en la morfogénesis tisular. Escasas publicaciones correlacionan algunas mutaciones *missense* con formas de MCA (38).

Lamina A/C (LMNA): proteínas pertenecientes a la familia de filamentos intermedios tipo V situadas en la cara interna de la membrana nuclear cuya función es mantener y proporcionar soporte mecánico al núcleo. Las mutaciones en el gen de la lamina dan lugar a un espectro de enfermedades denominadas laminopatías. El primer caso de MCA por mutación en gen de la lamina se describió en 2012(39)

Fosfolambán (PLN): esta proteína actúa de inhibidor de la bomba de calcio sarcoplásmica que participa en la regulación de la contractilidad y relajación celular. Las mutaciones en su gen se han asociado a fenotipos de miocardiopatía dilatada y de MCA de predominio izquierdo(40).

Factor de crecimiento transformante $\beta 3$ (TGF $\beta 3$): proteína perteneciente a la familia de las citocinas que participa en procesos de expresión de genes desmosómicos, modulación de la adhesión celular y estimulación de la fibrosis (41). Se ha descrito un número reducido de mutaciones responsables de MCA, existiendo todavía gran controversia acerca de su patogenicidad (22).

Proteína transmembrana43 (TMEM43): proteína transmembrana localizada en la membrana celular interna cuya función parece estar relacionada con la adipogénesis, ya que es diana del factor adipogénico PPAR γ . La mutación Ser358Leu se ha relacionado con formas clínicas muy agresivas de MCA, especialmente en varones(42).

Titina (TTN): proteína sarcomérica de gran tamaño que juega un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad estructural del sarcómero gracias a la interacción con otras proteínas miofilamentosas como la actina y miosina. Sólo unas escasas publicaciones relacionan a algunas mutaciones *missense* en el gen de la TTN con el desarrollo de MCA (43).

Subunidad 5 del canal de sodio α (SCN5A): gen que codifica la proteína Nav1.5 perteneciente a una subfamilia del canal de sodio regulada por cambios de voltaje transmembrana. Variaciones en la secuencia genómica de SCN5A pueden dar lugar a cambios de expresión y/o función de la proteína Nav1.5 causando diferentes entidades clínicas que incluyen síndrome de QT largo, síndrome de Brugada, síndrome de Lev-Lenègre entre otras(44). Publicaciones recientes han asociado variaciones en SCN5A con MCA(45)(27).

Cadherina 2 (CDH2): proteína transmembrana que desempeña un importante papel, tanto estructural como funcional, a nivel de los

discos intercalares contribuyendo en la adhesión intercelular. Se han descrito recientemente en la literatura mutaciones en CDH2 responsables de MCA(46)

1.1.4 Características anatomopatológicas

Histológicamente la MCA se caracteriza por una atrofia y sustitución del miocardio ventricular por tejido fibroadiposo (47)(48). Con frecuencia se identifican infiltrados linfocíticos rodeando miocitos degenerados. La causa de dichos infiltrados todavía es cuestión de debate, por un lado se postula que los miocitos degenerados a consecuencia de la pérdida de adhesión celular suponen el sustrato que da origen a los fenómenos inflamatorios y por otro lado se especula con que la inflamación podría ser consecuencia de infecciones virales que originan apoptosis de miocitos con la consecuente disfunción a nivel del desmosoma(49)(50).

El fenómeno es progresivo en el tiempo, comenzando desde el epicardio y extendiéndose hacia el endocardio hasta convertirse en transmural.

A nivel macroscópico, esto implica una debilidad de la pared libre, lo que puede resultar en dilataciones y aneurismas del VD, con el signo de la transiluminación positiva en dicha localización, (Figura

1-3) en el llamado “triángulo de la displasia” representado en la Figura 1-1.

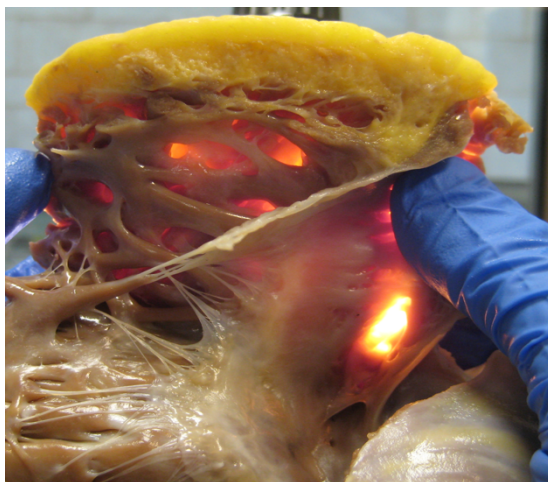


Figura 1-3. Signo de la transluminación positiva por pérdida muscular y sustitución fibroadiposa del VD. Imagen de la Unidad de Muerte Súbita (Instituto de Medicina Legal de Valencia).

El mayor grosor de la pared del VI imposibilita que se pueda producir un adelgazamiento similar al del VD. En esta localización, el hallazgo macroscópico más relevante es la presencia de sustitución fibroadiposa subepicárdica, con frecuencia en forma de banda parcial o circunferencial subepicárdica o intramiocárdica en el VI.

En ocasiones, el hallazgo de más grasa epicárdica de lo habitual puede plantear el diagnóstico diferencial de una variante de la normalidad denominada *adipositas cordis* con la MCA de predominio derecho, especialmente en presencia de abuso enólico, obesidad relevante

y edad avanzada. La diferencia fundamental radica en que para el diagnóstico de MCA la grasa debe asociarse a degeneración miocitaria (miocardiocitos vacuolados, apoptóticos) y fibrosis de reemplazo(51)(52)(53)(54).

También puede observarse infiltración fibroadiposa en otras entidades con las que es importante realizar un diagnóstico diferencial. Entre ellas, la anomalía de Uhl, enfermedad rara caracterizada por la ausencia de miocardio en la pared parietal del VD, estando formada por la superposición de las capas endocárdica y epicárdica, por lo que se observa dilatación ventricular(55). De hecho, al principio se pensaba que la anomalía de Uhl era una forma severa de la MCA. Es diagnosticada en la edad neonatal o en la infancia por cianosis, disnea e insuficiencia cardíaca derecha.

Por lo tanto, a nivel macroscópico la MCA se caracteriza por:

1. Reemplazo del miocardio por tejido fibroso o fibroadiposo que comienza por la región subepicárdica ventricular, de forma parcheada o difusa (Figura 1-4). En el VD puede observarse el signo de la transiluminación positiva.
2. En ocasiones, afectación circunferencial del VI, con predominio de la fibrosis.

3. En ocasiones, dilatación de los ventrículos con/sin formación de aneurismas, especialmente en el VD.

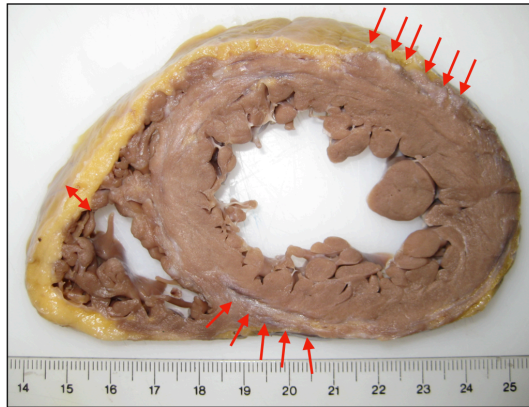


Figura 1-4. Estudio macroscópico de una MCA bi-ventricular. Sustitución grasa transmural de la pared del VD (flecha con dos cabezas) y banda de aspecto fibroso en la región subepicárdica de la pared inferoposterior y anterolateral del VI (flechas), fundamentalmente. Imagen de la Unidad de Muerte Súbita (Instituto de Medicina Legal de Valencia).

A nivel microscópico, la MCA se caracteriza por (Figura 1-5):

1. Reemplazo del miocardio ventricular por tejido fibroadiposo en proporción variable.
2. Degeneración miocitaria con apoptosis y vacuolización del citoplasma.
3. Focos frecuentes de infiltrados inflamatorios linfocíticos.

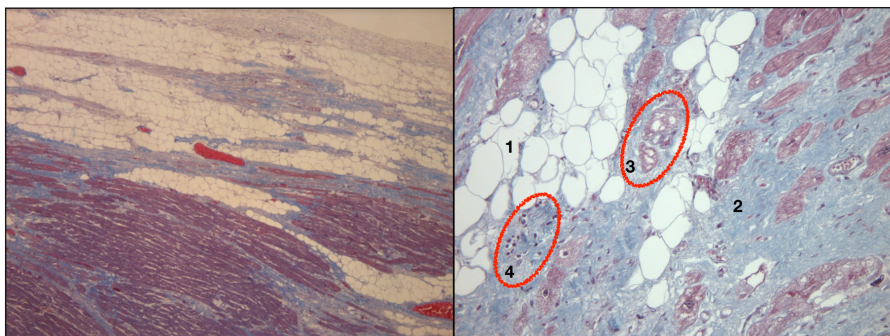


Figura 1-5. Región subepicárdica anterolateral del VI en casos de MCA izquierda que muestra reemplazo de los miocitos por tejido fibroadiposo (tricromico de Masson). Obsérvese en el detalle a mayor aumento de la derecha, cómo además de la infiltración grasa (1) y a fibrosis de reemplazo (2) se puede apreciar la degeneración miocitaria (3) y algunos infiltrados linfocíticos (4).

A nivel histoquímico *Asimaki et al*(56) mostraron que, independientemente del gen desmosómico mutado, el miocardio tanto del VI como del VD de un paciente con MCA muestra una pérdida de señal de PG y con mucha frecuencia también de conexina43 (la principal proteína de las uniones eléctricas, uniones GAP) (Figura 1-6). Estos resultados no se han validado de forma amplia en otras series por lo que algunos cuestionan su valor diagnóstico (57).

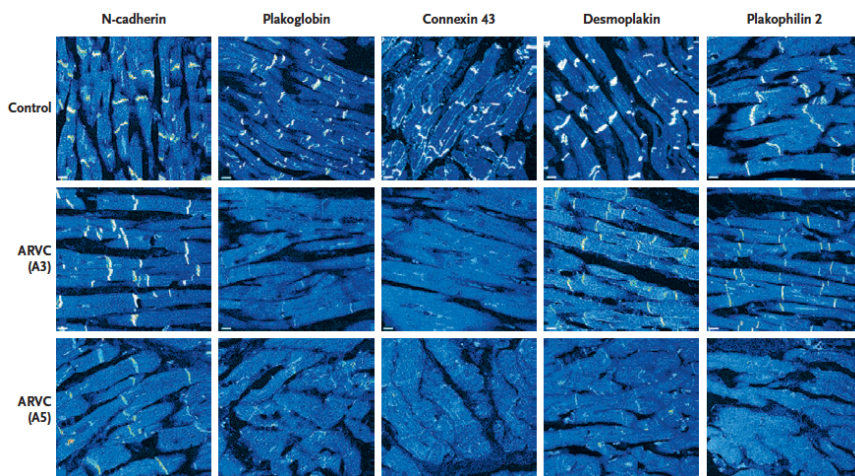


Figura 1-6. Inmunofluorescencia a nivel del VI de dos pacientes con MCA y un control. El paciente A3 portaba una mutación patológica en desmoplaquina. El paciente A5 portaba una mutación patológica en plakofilina2. N-cadherina se utiliza como control interno de la calidad de la muestra. Modificado de Asimaki et al, 2009, (56).

1.1.5 Patogenia

Los mecanismos exactos por los que las mutaciones en los genes causales producen los cambios histológicos de la MCA todavía no han sido completamente definidos.

Una de las hipótesis más aceptadas y simple sobre la patogenia de la MCA propone que las mutaciones en genes desmosómicos provocan una pérdida de adhesión celular entre los miocardiocitos que predispone a su apoptosis con la consiguiente respuesta inflamatoria y posterior sustitución por tejido fibroadiposo(58)(59). Esta pérdida

celular es más extensa en las zonas donde el miocardio está sometido a una tensión mecánica más intensa y constante. Sin embargo, se ha descubierto que las proteínas desmosómicas pueden cumplir el doble papel de proteínas estructurales de adhesión y moléculas de señalización. Así, en presencia de un desmosoma inestable porque alguna de sus proteínas ha sido codificada por un gen mutado, quedaría liberada más PG de lo habitual que, una vez traslocada al núcleo, competiría con moléculas de la vía Wnt. La consecuencia directa de este hecho es la modificación del patrón de expresión génica pasando a adoptar un perfil proapoptótico, fibrogénico y proadipogénico(60).

La vía Wnt gobierna procesos celulares fundamentales como es la morfogénesis y, también las cascadas de la apoptosis, adipogénesis y fibrosis(61). Esta vía de señalización celular es muy compleja y puede diferenciarse una vía canónica (donde la β catenina juega un papel fundamental) y una vía no-canónica, menos conocida.

La molécula de PG es estructuralmente muy similar a la de β catenina (similitud 88%), por lo que compiten por unir determinados ligandos. Tanto PG como β catenina se encuentran en las uniones *adherens* y adicionalmente PG forma parte también de los desmosomas(59). En la vía canónica de señalización celular de Wnt, el pool citoplasmático de β catenina es rápidamente degradado a no ser que el complejo encargado de su destrucción sea descompuesto tras la unión

de los ligandos de Wnt a sus receptores Frizzled en la membrana celular. En esta situación en la que β catenina o PG no son degradadas son capaces de traslocarse al núcleo donde compiten entre sí para unirse a los factores de transcripción *T cell factor/lymphoid enhancer factor* (TCF/LEF) y, en función de quién se una, se pondrá en marcha la transcripción de unos genes u otros (61).

En los últimos años se ha demostrado que, en el contexto de la MCA, PG no se une eficientemente en el desmosoma, el pool citoplasmático de PG aumenta, migra al núcleo y compete con β catenina por TCF/LEF produciendo un bloqueo de la vía canónica Wnt y un cambio en el patrón de expresión génica (60). De esta forma activa la adipogénesis por distintas vías (Figura 1-7) y se produce una diferenciación de células progenitoras. El origen de las células progenitoras implicadas es distinto según diferentes autores pero, en definitiva, son ellas las que personalizarán la infiltración fibroadiposa que se observa en preparaciones histológicas. Las células progenitoras han sido las de *second field* cardiacas (localizadas en el epicardio ventricular)(62)(63) y los progenitores mesenquimales residentes en el miocardio Sca1+ PDGFR α + (64) (65). Los potenciales mediadores identificados en estos mecanismos son CTGF, KLF15, IGFBP5 y Wnt5b (62).

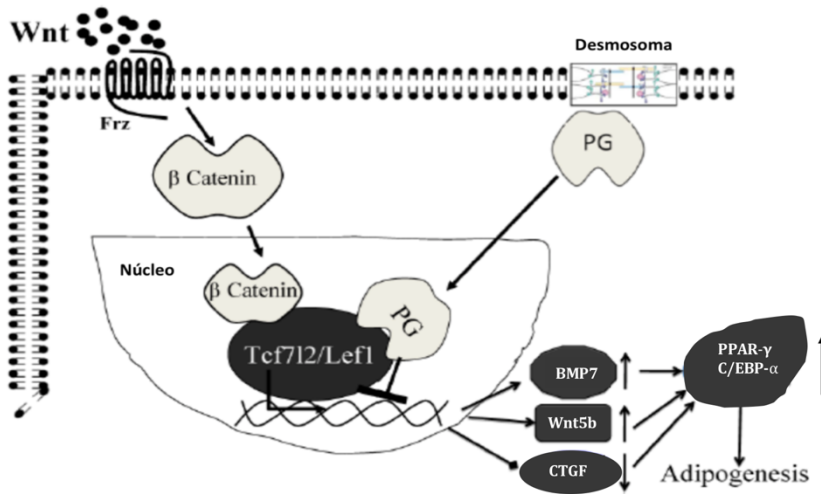


Figura 1-7. Implicación del Wnt en la MCA. Las mutaciones en proteínas desmosómicas interfieren con un ensamblaje eficiente y apropiado de los desmosomas, lo que permite a PG trasladarse desde los desmosomas al núcleo. En el núcleo, PG interfiere con el ensamblaje apropiado del complejo proteico de señalización de la vía canónica del Wnt y suprime la expresión de genes a través del ensamblaje transcripcional de beta-catenina/Lef712. El efecto neto es la supresión de la función inhibitoria de la vía de señalización canónica del Wnt, lo que conlleva un aumento de la expresión de BMP7 y la no canónica Wnt5b, los cuales promueven la adipogénesis. Del mismo modo, la supresión de la vía canónica del Wnt reduce la expresión de factores de crecimiento de tejido conectivo, el cual es un inhibidor de la adipogénesis. El cambio transcripcional de miogénesis a adipogénesis promueve la diferenciación de un subgrupo de células progenitoras de segunda línea a adipocitos. Modificado de Lombardi et al, 2010 (241).

Se sabe que la vía Wnt protege frente a la adipogénesis y promueve la biogénesis. De forma congruente, la inhibición de la vía del Wnt promueve la adipogénesis, la fibrogénesis y la aparición del fenotipo de MCA, en líneas celulares, ratones transgénicos y modelos de peces cebra (66)(67). Igualmente resultan apasionantes las experiencias que han demostrado en modelos *in vitro* que la potenciación de la

vía del Wnt podría revertir estos fenómenos que marcan la MCA. Así, la inhibición de GSK3b, ya sea con BIO 6-bromoindirubin-3'-oxime⁹ o SB21676366 resultan prometedoras líneas de investigación para desarrollar un tratamiento eficaz si fuera posible evitar los efectos colaterales derivados de esa manipulación de la vía del Wnt en otros órganos y sistemas(62)(68).

1.1.6 Manifestaciones clínicas

La MCA se presenta con un abanico muy variado de sintomatología, siendo en ocasiones la MSC la primera manifestación de la enfermedad. Su ampliamente reconocida penetrancia incompleta con importante dependencia del sexo y la edad, permite observar desde pacientes asintomáticos a otros con MSC como primera manifestación, dejando en el medio a muchos con palpitaciones, síncope o grados variables de insuficiencia cardíaca (69). Clásicamente se han descrito tres fases de la enfermedad (Figura 1-8):

- 1) Fase temprana o silente: los pacientes se encuentran habitualmente asintomáticos, pero presentan riesgo de arritmias ventriculares y MSC.
- 2) Fase eléctrica: los sujetos suelen presentar arritmias sintomáticas (clásicamente taquicardia ventricular (TV) con mor-

fología de bloqueo de rama izquierda y eje superior) y la afectación estructural que no siempre es detectable por técnicas convencionales de imagen.

- 3) Fase avanzada: la progresión de la enfermedad conlleva una disfunción sistólica izquierda, derecha o biventricular (biV), habitualmente asociado a arritmias ventriculares.

La progresión estructural y eléctrica de la enfermedad, incluyendo las arritmias ventriculares malignas, suele presentarse en periodos de tiempo breves conocidos como “fases calientes”, y no de una manera progresiva y continua (70). En esas fases de exacerbación clínica podrían jugar un papel importante los brotes de miocarditis viral recurrentes (71).

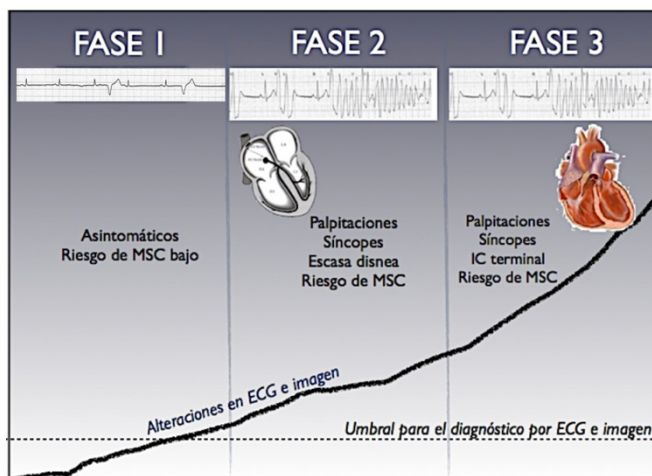


Figura 1-8. Representación de la progresión estructural y eléctrica de la enfermedad en cada una de las fases clínicas.
ECG: electrocardiograma, IC: insuficiencia cardíaca; MSC: muerte súbita cardíaca.

1.1.7 Diagnóstico

El diagnóstico de MCA es uno de los más difíciles en cardiología. La definición de la enfermedad se basa en datos anatomopatológicos como veíamos antes, pero la sustitución miocárdica por tejido fibroadiposo demostrada en una biopsia endomiocárdica cuenta con limitaciones (es una exploración invasiva con riesgo de complicaciones y la afectación parcheada que disminuye su rentabilidad). Por otra parte, el estudio completo del corazón en una autopsia, obviamente,

sólo es factible en casos de explante cardíaco en receptores de un trasplante cardíaco o en los fallecidos. Es por ello, que el diagnóstico hoy en día está basado en una serie de criterios mayores y menores propuestos por un comité internacional (*Task Force*) que incorporan otros aspectos, además del histopatológico. Los primeros criterios *Task Force* que surgieron en 1994(72) presentaban una alta especificidad, pero carecían de sensibilidad para diagnosticar tanto las formas precoces de la enfermedad como aquellas con afectación del VI exclusiva. Posteriormente se rebajó el umbral para el diagnóstico en familiares (73). Todos estos criterios (para probando y familiares) se revisaron en 2010 (74) incorporando nuevas modalidades diagnósticas, concreción cuantitativa en la afectación estructural y algún criterio dirigido a detectar afectación del VI. Aunque globalmente se acepta que aumentaron la sensibilidad manteniendo su especificidad (75), algunos autores detectaron una disminución de la sensibilidad de los nuevos criterios, fundamentalmente porque dejaron de cumplirse criterios de imagen (vagamente concretados en 1994 y más precisos en 2010) (76)(77).

Los criterios diagnósticos actuales combinan hallazgos de seis categorías, incluyendo las anormalidades en la despolarización o repolarización ventricular a nivel electrocardiográfico, la presencia de arritmias ventriculares, la afectación estructural, los hallazgos histo-

patológicos, la historia familiar y la genética (Tabla 1-3). Aun así, todavía presentan una baja sensibilidad para diagnosticar las formas de MCA con afectación predominante del VI (78).

La combinación de estos hallazgos establece distintos grados de diagnóstico: definitivo, límite y posible.

- Diagnóstico definitivo: deben cumplirse dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores, o cuatro criterios menores de categorías diagnósticas diferentes.
- Diagnóstico límite: debe cumplirse un criterio mayor y un criterio menor o tres criterios menores de categorías diagnósticas diferentes.
- Diagnóstico posible: debe cumplirse un criterio mayor o dos criterios menores de categorías diagnósticas diferentes.

1. Disfunción y alteraciones estructurales globales o regionales	
Mayores	<p>En el ecocardiograma bidimensional: acinesia, discinesia o aneurisma regionales del VD y 1 de las siguientes (en telediástole):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PELP TSVD ≥ 32 mm (corregido por superficie corporal [PELP/SC] ≥ 19 mm/m²) • PECP TSVD ≥ 36 mm (corregido por superficie corporal [PELP/SC] ≥ 21 mm/m²). • Cambio área fraccional $\leq 33\%$ <p>En la resonancia magnética cardíaca: acinesia, discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD y 1 de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cociente de volumen telediastólico del VD respecto SC ≥ 110 ml/m² (hombres) o ≥ 100 ml/m² (mujeres). • Fracción de eyección del VD $\leq 40\%$
Menores	<p>En el ecocardiograma bidimensional: acinesia o discinesia regionales del VD y 1 de las siguientes (en telediástole):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PELP TSVD ≥ 29 a <32 mm (corregido por superficie corporal [PELP/SC] ≥ 16 a <19 mm/m²) • PECP TSVD ≥ 32 a <36 mm (corregido por superficie corporal [PELP/SC] ≥ 18 a <21 mm/m²) • Cambio del área fraccional >33 a $\leq 40\%$ <p>En la resonancia magnética cardíaca: acinesia, discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD y 1 de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cociente volumen telediastólico del VD respecto a SC ≥ 100 a <110 ml/m² (hombres) o ≥ 90 a <100 ml/m² (mujeres) • Fracción de eyección del VD >40 a $\leq 45\%$.
2. Caracterización del tejido de la pared	
Mayores	Miocitos residuales $<60\%$ mediante análisis morfométrico (o $<50\%$ si es un valor estimado), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en al menos una muestra, con o sin sustitución adiposa del tejido en la biopsia endomiocárdica.
Menores	Miocitos residuales del 60 a 75% mediante análisis morfométrico (o del 50% al 65% si es un valor estimado), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en al menos una muestra, con o sin sustitución adiposa en la biopsia endomiocárdica

3. Anomalías de la repolarización	
Mayores	Ondas T invertidas en las derivaciones precordiales derechas (V1, V2 y V3) o más allá en individuos de edad >14 años (en ausencia de BCRDH con QRS ≥ 120 ms)
Menores	<ul style="list-style-type: none"> Ondas T invertidas en las derivaciones V1 y V2 en individuos de edad >14 años (en ausencia de BCRDH completo) o en V4, V5 o V6. Ondas T invertidas en las derivaciones V1, V2, V3 y V4 en individuos de edad >14 años en presencia de un BCRDH completo
4. Anomalías de despolarización/conducción	
Mayores	Onda épsilon (señales de baja amplitud reproducibles entre el final del complejo QRS y el inicio de la onda T) en las derivaciones precordiales derechas (de V1 a V3)
Menores	<ul style="list-style-type: none"> Potenciales tardíos mediante SAEKG en al menos uno de los tres parámetros, en ausencia de una duración del QRS ≥ 110 ms en el EKG estándar: duración del QRS filtrado ≥ 114 ms; duración del QRS terminal $<40\mu V$ (duración de señal de baja amplitud) ≥ 38 ms; raíz cuadrada de la media de amplitudes al cuadrado de los últimos 40 ms ≤ 20ms. En EKG convencional, duración de la activación terminal del QRS ≥ 55ms medida desde el mínimo de la onda S hasta el final del complejo QRS, incluyendo R', en V1, V2 o V3, en ausencia de BCRDH.
5. Arritmias	
Mayores	Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida con morfología de BRIH con eje superior (QRS negativo o indeterminado en las derivaciones II, III, aVF; y positivo en aVL)
Menores	<ul style="list-style-type: none"> Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida de configuración de TSVD, con morfología de BRIH con eje inferior (QRS positivo en las derivaciones II, III y aVF; y negativo en aVL) o eje desconocido. >500 extrasístoles ventriculares en Holter 24h

6. Antecedentes familiares	
Mayores	<ul style="list-style-type: none"> • MCA confirmada en el familiar de 1º grado que cumpla los criterios actuales de la <i>Task Force</i> • MCA confirmada anatomopatológicamente en la autopsia o la intervención quirúrgica en un familiar de 1º grado. • Identificación de una mutación patogénica clasificada como asociada o probablemente asociada a la MCA) en el paciente examinado.
Menores	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes de MCA en un familiar de 1º grado en el que no es factible determinar si cumple los criterios actuales de la <i>Task Force</i>. • Muerte súbita prematura (<35 años de edad) debida a presunta MCA en un familiar de 1º grado • MCA confirmada anatomopatológicamente o mediante los criterios actuales de la <i>Task Force</i> en un familiar de 2º grado

Tabla 1-3. Criterios de 2010 de la Task Force para el diagnóstico de MCA. BCRDH: bloqueo completo de la rama derecha del haz de His; BRIH: bloqueo de la rama izquierda del haz de His; ECG: electrocardiograma; PECP: proyección eje corto paraesternal; MCA: miocardiopatía arritmogénica; PELP: proyección eje largo paraesternal; SC: superficie corporal; SAEKG: electrocardiograma promediado de señales; TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho; VD: ventrículo derecho. **Diagnóstico definitivo:** dos mayores, o uno mayor y dos criterios menores o cuatro menores de diferentes categorías. **Diagnóstico límite:** uno mayor y uno menor o tres criterios menores de diferentes categorías. **Diagnóstico posible:** un criterio mayor o dos menores de diferentes categorías.

A pesar de que se trate de una enfermedad rara, se debería al menos, considerar la posibilidad de una MCA en adolescentes o individuos jóvenes que presenten palpitaciones, extrasístoles ventriculares, arritmias ventriculares, síncope de perfil cardiogénico o MSC recuperada (70). Aunque el diagnóstico definitivo puede ser difícil de aseverar con los actuales criterios, una probabilidad alta de la enfermedad conllevaría adoptar medidas profilácticas en cuanto a hábitos

de vida y *screening* de familiares, entre otras, con las que se podrían salvar vidas.

1.1.7.1 Imagen

Para cumplir criterios de imagen no basta con la identificación de alteraciones segmentarias de la contractilidad, o con la verificación aislada de dilatación y/o disfunción sistólica del VD, siempre deben coexistir ambos aspectos de afectación del VD. Por otra parte, no hay criterios de imagen para la afectación del VI.

1.1.7.1.1 Ecocardiografía

Como en otras miocardiopatías, la ecocardiografía es la prueba de imagen de primera línea en el abordaje de la MCA y la principal herramienta en el seguimiento de los pacientes junto con el electrocardiograma. La valoración ecocardiográfica incluye la identificación de zonas acinéticas, discinéticas o aneurismas del VD, la medida del tracto de salida del VD (TSVD), el cambio de área fraccional del VD por estar todos ellos incluidos en los criterios *Task Force*. Asimismo, también será de interés completar la evaluación sistemática del VD (con su diámetro basal, el valor del desplazamiento sistólico del anillo tricúspide y de S') y del VI (con diámetros, grosores, fracción de eyección, alteraciones segmentarias y eventual asociación a hipertrabeculación cumpliendo o no criterios de no compactación). El TSVD puede

medirse desde el plano paraesternal eje largo o desde el plano paraesternal eje corto(70) (Figura 1-9). Sin embargo, la geometría y el patrón de contracción tan complejo que tiene el VD unido a que las alteraciones estructurales pueden no estar presentes en las fases iniciales de la enfermedad, limita su utilidad diagnóstica. (16).

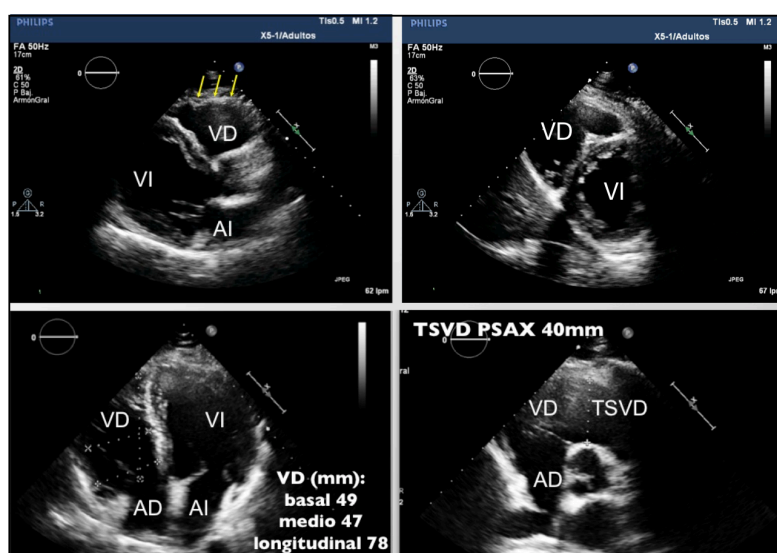


Figura 1-9. Ejemplo de familiar vivo con diagnóstico de MCA derecha. Ecocardiografía mostrando arriba a la izquierda microaneurismas en pared libre del VD (signo del acordeón), arriba a la derecha eje corto con VD dilatado y ambas imágenes inferiores muestran VD y TSVD dilatados. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; PSAX: paraesternal eje corto; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo. Imagen del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

La valoración visual de las alteraciones segmentarias de la contractilidad tiene un componente subjetivo que puede dar lugar a falsos positivos. Las novedosas técnicas de *strain* mediante ecocardiografía han permitido cuantificar la función miocárdica regional gracias al uso de parámetros de deformación miocárdica(79). Diversos estudios han demostrado que los pacientes con MCA presentan parámetros de *strain*, determinados por ecocardiografía, disminuidos tanto a nivel del VD como del VI(79)(80)(81)(82) (Figura 1-10). Sin embargo, esta técnica no se encuentra recogida en los vigentes criterios *Task Force*.

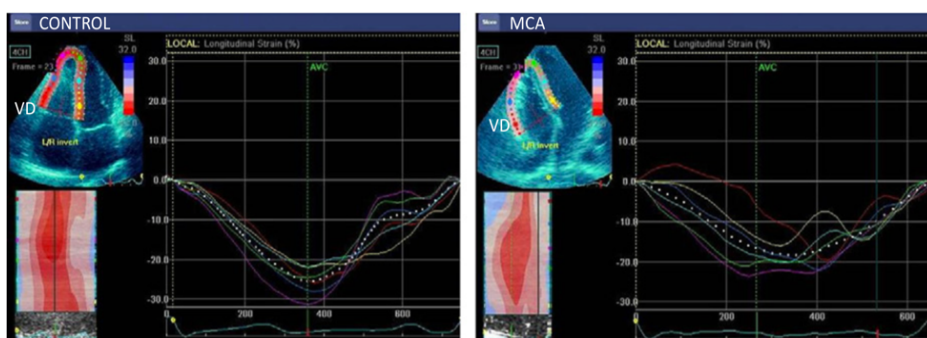


Figura 1-10. Imágenes de strain en un sujeto sano (izquierda) y en un paciente con MCA (derecha). Strain longitudinal del VD normal en el control (-25%) y disminuido en el paciente con MCA (-19%). MCA: miocardiopatía arritmogénica; VD: ventrículo derecho. Modificado de Vitarelli et al, 2013 (77).

1.1.7.1.2 Resonancia magnética (RM) cardíaca

La RM cardíaca se ha convertido en la modalidad de imagen de elección dada su superioridad sobre la ecocardiografía en la caracterización tisular del miocardio y en el análisis morfológico y funcional del VD. Los hallazgos por RM cardíaca se correlacionan bien con los datos de las biopsias endomiocárdicas y se han asociado a un aumento del riesgo arrítmico en presencia de alteraciones electrocardiográficas por ECG o Holter(83). Sin embargo, conviene recordar que aún se producen sobrediagnósticos erróneos de MCA con RM cardíaca por malinterpretar como patológica la infiltración grasa aislada o como patológicas las alteraciones sutiles en la motilidad del VD con frecuencia circunscritas a la zona de inserción de la banda moderadora.

Las anormalidades que podemos encontrar por RM cardíaca se pueden agrupar en morfológicas o funcionales (Tabla 1-4)

Alteraciones funcionales

- **Alteraciones segmentarias de la contractilidad**
- **Aneurismas focales**
- **Dilatación ventricular**
- **Disfunción sistólica ventricular**

Alteraciones morfológicas

- **Infiltración fibroadiposa**
- **Fibrosis focal**
- **Adelgazamiento de la pared ventricular**
- **Aumento de masa miocárdica**
- **Hipertrabeculación con/sin criterios de no compactación**
- **Hipertrofia de la banda moderadora**
- **Dilatación del TSVD**

Tabla 1-4. Hallazgos identificables por RM cardíaca en pacientes con MCA. TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho.

Los criterios *Task Force* 2010 (84) incluyen anormalidades regionales en la contractilidad del VD, ya sean regionales tales como aquinesia, disquinesia o contracción disincrónica y las globales, tales como la reducción global de la función sistólica del VD o aumento del volumen telediastólico del mismo. La presencia de microaneurismas del VD (imagen conocida como “signo del acordeón”, repliegues focales del TSVD o de la pared libre subtricuspídea del VD durante la sístole) se ha identificado con frecuencia en pacientes con MCA del VD(16). Aunque este término no aparece recogido en los criterios

Task Force 2010 bien podría hacerse equivaler a “pequeñas disquinesias adyacentes” o a “contracción disincrónica”. Sin embargo, el realce tardío de gadolinio (RTG) como indicador de infiltración fibroadiposa claramente ha sido mantenida al margen de los criterios vigentes, a pesar de ser frecuente en el VD (hasta en un 88% de los pacientes) y en el VI (61%)(16). Sus principales limitaciones radican en que la delgada pared del VD, especialmente en los sujetos con MCA, hace difícil la detección del RTG y la diferenciación entre grasa epicárdica (no patogénica) y fibrosis puede ser muy complicado (85).

Con el uso de la RM cardíaca para la valoración de los pacientes con MCA se está observando un incremento en el número de sujetos con afectación del VI. La afectación característica del VI se produce a nivel subepicárdico más frecuentemente (87%), en los segmentos basal inferior e inferolateral (80-92%), en menor medida septal (55%) y rara vez anterior (20%) sin que se asocien alteraciones segmentarias de la contractilidad en el 40% de los casos (86).

1.1.7.2 Caracterización tisular

Dentro de los criterios diagnósticos mayores *Task Force* 2010 se incluyen parámetros cuantitativos histomorfológicos, sin embargo en la mayoría de centros se realiza una estimación visual de los hallaz-

gos obtenidos por biopsia(70) . La biopsia endomiocárdica tiene ciertas limitaciones, entre ellas su escasa sensibilidad debido a la escasa cantidad de tejido obtenido, la distribución parcheada de la enfermedad, el hecho de no proporcionar una muestra transmural (factor limitante ya que la enfermedad suele evolucionar desde el epicardio hacia el endocardio) y que las muestras suelen obtenerse a nivel de la vertiente derecha del tabique interventricular, siendo una región que se ve afectada con menor frecuencia(87). Además, es una técnica no exenta de riesgos tales como perforación y taponamiento cardiaco, por lo que debe considerarse siempre el balance riesgo/beneficio de esta técnica invasiva.

Cuando tras una muerte súbita extrahospitalaria se practica una autopsia medicolegal según el artículo 343 de la Ley de Enjuiciamiento Criminal, se analiza de forma protocolizada el estudio macroscópico y microscópico de la víscera cardiaca al completo, sin las limitaciones previamente enumeradas para la biopsia endomiocárdica(51). Aunque con el diagnóstico anatomopatológico habremos llegado tarde para ese sujeto, se abrirá la posibilidad de realizar diagnósticos precoces en familiares en riesgo.

1.1.7.3 Alteraciones electrocardiográficas

El electrocardiograma (ECG) es la herramienta diagnóstica más empleada en cardiología y uno de los pilares fundamentales en el manejo de los pacientes con MCA, aportando tanto criterios mayores como menores en el consenso *Task Force* 2010. Dentro de las alteraciones electrocardiográficas en pacientes con MCA diferenciamos aquellas que atañen a la despolarización de las que afectan a la repolarización ventricular.

1.1.7.3.1 Anomalías en la despolarización

Las alteraciones en la despolarización ventricular presentes en los pacientes con MCA se deben fundamentalmente a retrasos en la conducción por la pérdida del tejido miocárdico y su sustitución por infiltrados fibroadiposos (88). Este retraso de conducción se manifiesta más comúnmente como una prolongación de la activación terminal del QRS más allá de 55 ms en las derivaciones V1, V2 o V3, medido desde el nadir de la onda S hasta el final del QRS. Puede observarse un ejemplo en la Figura 1-11.

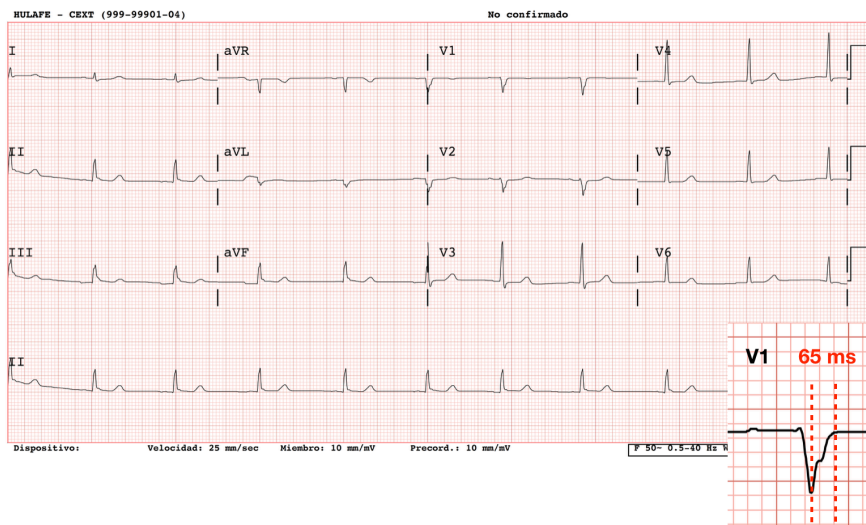


Figura 1-11. ECG de paciente con MCA izquierda. Obsérvese la prolongación de la activación terminal del QRS en V1 con una distancia desde el nadir de la onda S hasta el final del QRS de 65ms. ECG de un paciente del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

En algunos casos de MCA se puede identificar unos potenciales eléctricos de baja amplitud que se observan al final del complejo QRS y al comienzo del segmento ST y que se detectan en las derivaciones precordiales, son las llamadas ondas epsilon (Figura 1-12). Se define como onda epsilon una deflexión positiva tras el final del QRS en V1 o V2. Se cree que se corresponde a áreas de activación retardada del VD como consecuencia de la sustitución fibroadiposa del miocardio, su presencia se ha asociado a un peor pronóstico en algunas publicaciones y es considerada como un criterio mayor de despolarización (89). La presencia de la onda epsilon es poco sensible y muy específica sin

llegar a ser patognomónica, pues puede observarse en otros escenarios como el infarto del VD(90). La sensibilidad para detectar las ondas épsilon aumenta mediante el uso de las derivaciones bipolares de *Fontaine* que consiste en la colocación de las derivaciones de brazo derecho, brazo izquierdo y pie izquierdo a nivel del manubrio del esternón, apófisis xifoides y V4 respectivamente (91) (Figura 1-12).

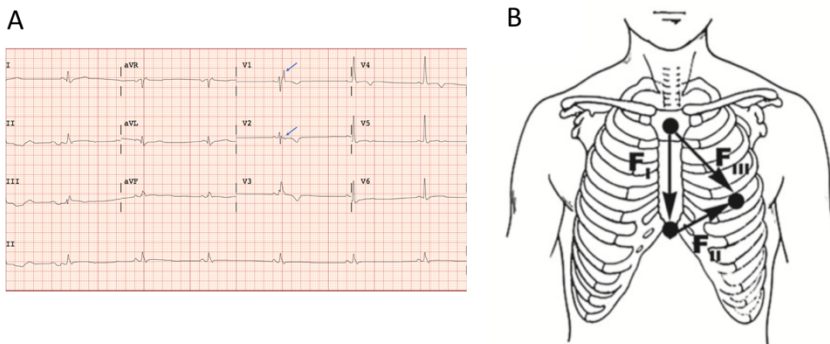


Figura 1-12. ECG de paciente con MCA y esquema representativo de las derivaciones de Fontaine. En la imagen A las flechas señalan la onda épsilon en V1 y V2 en un ECG estándar de 12 derivaciones. En la imagen B se muestra el lugar de colocación de las derivaciones de Fontaine entre el manubrio del esternón, la apófisis xifoide y V4. El panel B, modificado de Gottschalk et al, 2014(242).

Existen alteraciones de la despolarización que no son cuantificables con el ECG convencional y es necesario promediar la señal bioeléctrica cardíaca, habitualmente durante 250 latidos (signal averaged ECG, SAECG). De forma universalmente aceptada, se entiende que hay potenciales tardíos sólo con cumplir uno de los tres criterios

que recoge la *Task Force* 2010. La Figura 1-13 muestra un ejemplo de un paciente que cumple dos criterios.

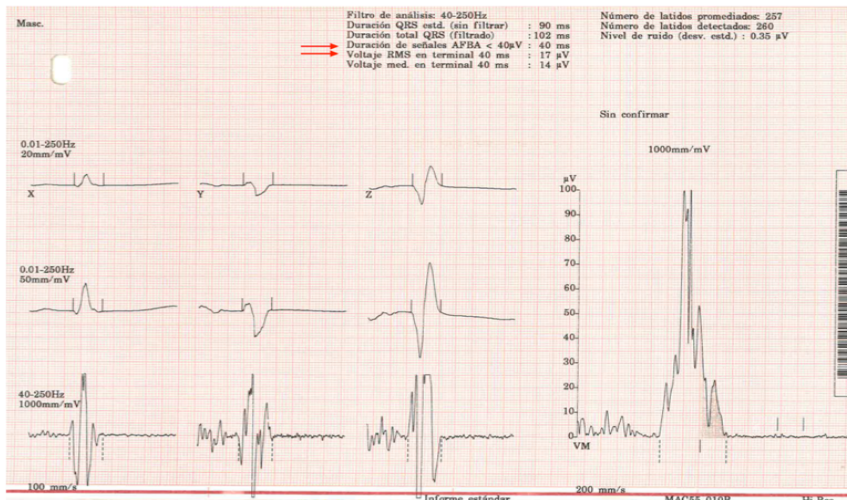


Figura 1-13. Electrocardiograma promediado de señales en un paciente con MCA. Las flechas indican los dos valores alterados en este sujeto: La duración del QRS terminal < 40µV ms con un valor de 40ms (siendo positivo este criterio con valores ≥ 38 ms) y la raíz cuadrada de la media de amplitudes al cuadrado de los últimos 40 ms con un valor de 17µV (siendo positivo este criterio con valores ≤ 20 ms).

1.1.7.3.2 Anomalías en la repolarización

La inversión de la onda T en las derivaciones precordiales de-rechas (V1, V2 y V3) en sujetos mayores de 14 años en ausencia de bloqueo de rama derecha, constituye un criterio mayor (Figura 1-14 A). Mientras que como criterio menor se considera la presencia de una onda T invertida en V1 y V2 en individuos mayores de 14 años en

ausencia de bloqueo de rama derecha, o la presencia de ondas T invertidas en V4, V5 o V6 (asociado a una posible afectación del VI) (Figura 1-14 B) y las ondas T invertidas en V1, V2, V3 y V4 en sujetos mayores de 14 años en presencia de un bloqueo completo de rama derecha (74).

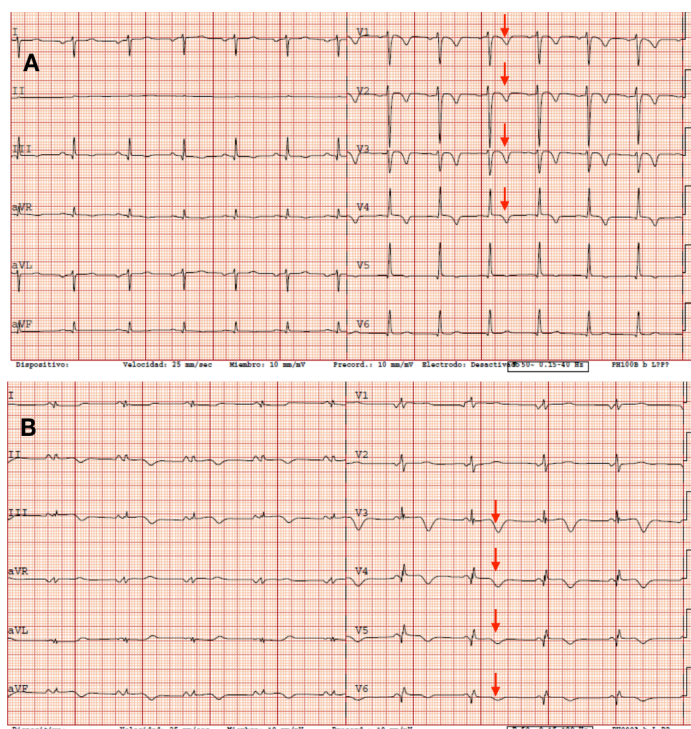


Figura 1-14. ECG de dos pacientes con MCA que muestran criterios mayores y menores de la repolarización ventricular. A: paciente con MCA derecha heterocigoto para las mutaciones PKP2 p.Lys672Argfs*12 y DSG2 c.523+2_523+3insT, fallecido por MSC un año después, cumple un criterio mayor de repolarización ventricular por tener ondas T negativas de V1 a V4 en ausencia de bloqueo de rama derecha. B: paciente con MCA izquierda heterocigoto para la mutación p. PLN *53fs, que precisó trasplante cardíaco unos meses después, cumple un criterio menor de repolarización ventricular por tener ondas T negativas de V4-V6 que se extiende hasta V3 (sin estar incluidos en los criterios Task Force, obsérvese en II, III y aVF el bajo voltaje de los QRS y la presencia de ondas T negativas así como QRS fragmentados).

1.1.7.3.3 Arritmias ventriculares

Dentro de las arritmias ventriculares que podemos encontrar en los pacientes con MCA destaca la extrasistolia ventricular (EV), la taquicardia ventricular no sostenida (TVNS), la taquicardia ventricular sostenida (TVS) y la fibrilación ventricular (FV). Estas arritmias se deben a circuitos de reentrada con conducción lenta y falta de coincidencia de corriente a la carga (*current to load mismatch*) en islotes de miocardio sano que se encuentran embebidos entre tejido fibroadiposo (16). Entre otras causas posibles de arritmias destaca un aumento del automatismo durante un estímulo adrenérgico como puede ser el deporte. Además, la dispersión en la duración del potencial de acción entre un epicárdico anormal y un miocardio intramural o subendocárdico intacto puede dar lugar a TVs polimorfos.

Se considera como criterio mayor las TVs que se originan en la pared inferior del VD o a nivel apical del VD con una morfología típica de bloqueo de rama izquierda y eje superior. La presencia de TVNS o TVS originadas en otras regiones del VD con morfología de bloqueo de rama izquierda y distinto eje se considera un criterio menor, pero no suman criterios si se originan en el VI y por tanto presentan morfología de bloqueo de rama derecha. La constatación de TVNS en un Holter puede suponer un reto a la hora de clasificar su morfología (según la cual podrían llegar a contabilizarse como criterio mayor o menor),

por el escaso número de derivaciones empleadas y la posibilidad de registro de artefactos (Figura 1-15).

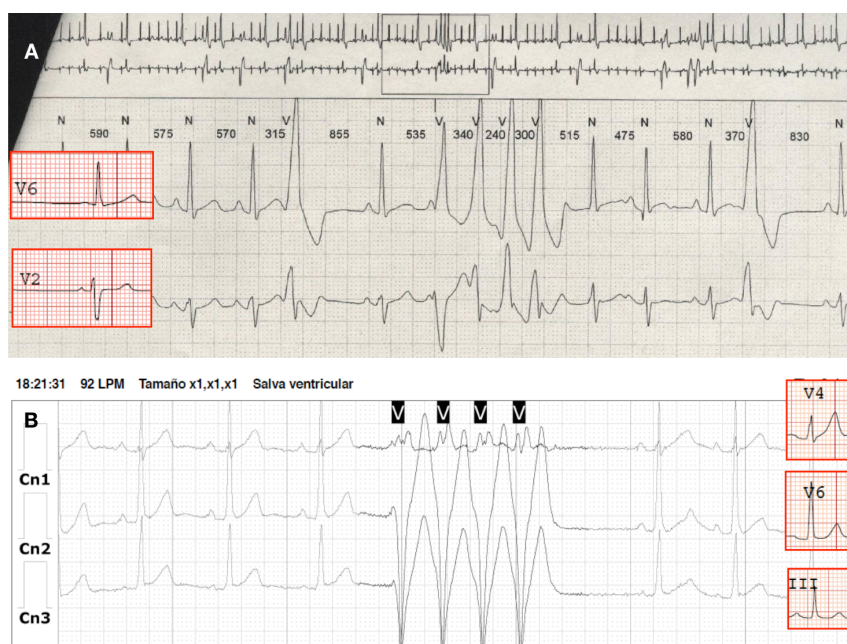


Figura 1-15. Registro de Holter 24h de dos pacientes con MCA biventricular con predominio del VI. Se muestra detalle del ECG de superficie a la izquierda en el caso del paciente A (portador heterocigoto de la mutación DSP p.Leu1773Tyrfs1780) y abajo el caso del paciente B (portador heterocigoto de la mutación TMEM43 p.Ser358Leu). A: atendiendo a la morfología del QRS en ritmo sinusal del holter y del ECG de superficie, se trata de una TVNS con morfología de bloqueo de rama izquierda. B: atendiendo a la morfología del QRS en ritmo sinusal del holter y del ECG de superficie, no se trata de una TVNS con morfología de bloqueo de rama izquierda, por lo que no sumaría criterios Task Force 2010.

La FV es rara en pacientes ancianos con MCA de larga evolución, siendo más propensos a desarrollar TV hemodinámicamente estables por un mecanismo de reentrada alrededor de una escara de miocardio (11).

En la evaluación de la carga arrítmica ventricular el holter desempeña un papel muy importante, de hecho, la presencia de más de 500 EV en 24h constituye un criterio menor *Task Force* 2010.

El estudio electrofisiológico no está incluido dentro de los criterios diagnósticos *Task Force* 2010 y su valor en la estratificación de riesgo se comentará más adelante. Sin embargo, su uso puede estar indicado en pacientes con MCA con TV monomorfos recurrentes (habitualmente ya portadores de desfibrilador) para evaluar la ablación del sustrato arrítmico o como parte de las pruebas diagnósticas en pacientes que se presentan con TV con morfología de rama izquierda pues en determinadas ocasiones (Figura 1-16), un mapeo electro-anatómico del ventrículo puede identificar áreas de bajo voltaje típicas de MCA, ayudando así al diagnóstico diferencial con otras entidades como la taquicardia idiopática del tracto de salida del VD (92).

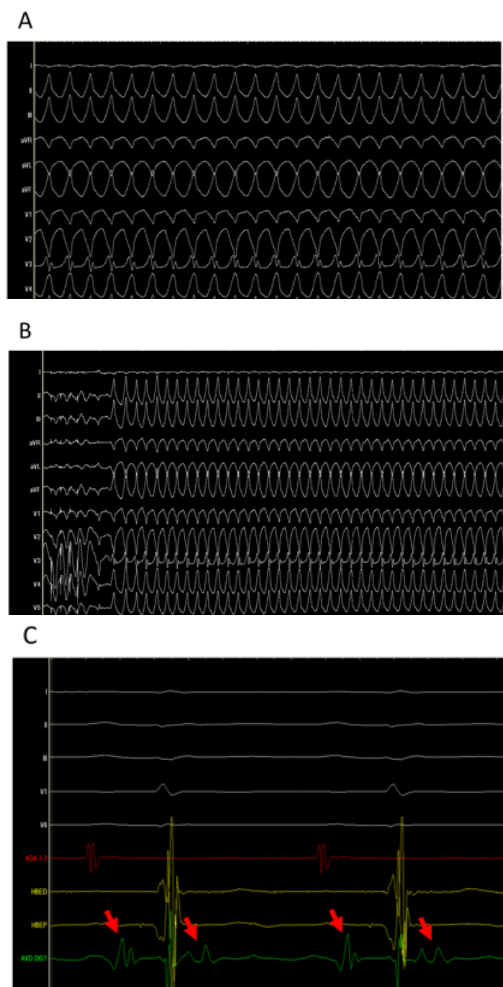


Figura 1-16. Estudio electrofisiológico de un paciente con MCA biventricular con antecedente de síncope. A: registro de la taquicardia que muestra una morfología con imagen de bloqueo de rama izquierda, eje inferior y transición en V3. B: inducción de la taquicardia tras aplicar 4 extraestímulos con idéntica morfología a la taquicardia en reposo (A). C: las flechas indican la presencia de electrocardiogramas anormales (dobles potenciales) que sugieren zonas de conducción lenta (áreas de fibrosis).

1.1.8 Estratificación del riesgo arritmico

Dado que la MSC en muchas ocasiones es la primera manifestación de la enfermedad, la identificación de los sujetos en riesgo de sufrir un evento arritmico es de vital importancia en la práctica clínica diaria.

Las tasas de mortalidad varían de unos estudios a otros, entre un 0,08% con una mediana de seguimiento de 8,5 años en la serie de Nava et al (93) hasta un 3,6% anual con una mediana de seguimiento de 4,6 años en la serie de Lemola et al(94). La presentación clínica en forma de MSC o FV se ha descrito a una edad más temprana (mediana de 23 años) mientras que la presentación en forma de TV suele ocurrir de manera más tardía (mediana de 36 años) (11).

A pesar de que se han identificado un gran número de potenciales predictores tanto de eventos adversos (síncope, insuficiencia cardíaca, necesidad de trasplante cardíaco, TV, descarga del desfibrilador automático implantable (DAI)) y de MSC en múltiples estudios observacionales y series de autopsias, la evidencia es con frecuencia contradictoria y la estratificación de riesgo muy mejorable. Las guías de práctica clínica son ambiguas en este punto al abordar la prevención primaria de MSC en este escenario, lejos de la precisión alcanzada, por ejemplo, en la miocardiopatía hipertrófica (95).

Aquellos sujetos que han presentado TVS o FV son los que más riesgo de MSC presentan (Figura 1-17). El síncope de causa inexplicada (definido como aquel que sucede en ausencia de arritmias documentadas y fuera de determinadas situaciones predisponentes a mecanismos reflejos/vasovagales como la micción, tos, defecar y cuya etiología permanece incierta tras un estudio detallado) presenta datos contradictorios en las distintas series, asociándose en algunas de ellas a un aumento del riesgo arrítmico mientras que en otras no (96)(97)(98). El estudio electrofisiológico ha demostrado un valor limitado a la hora de identificar sujetos con riesgo elevado de sufrir arritmias ventriculares letales. La estimulación ventricular programada en el estudio de Corrado et al mostró un bajo valor predictivo con aproximadamente un 50% de falsos positivos y un 50% de falsos negativos (96).

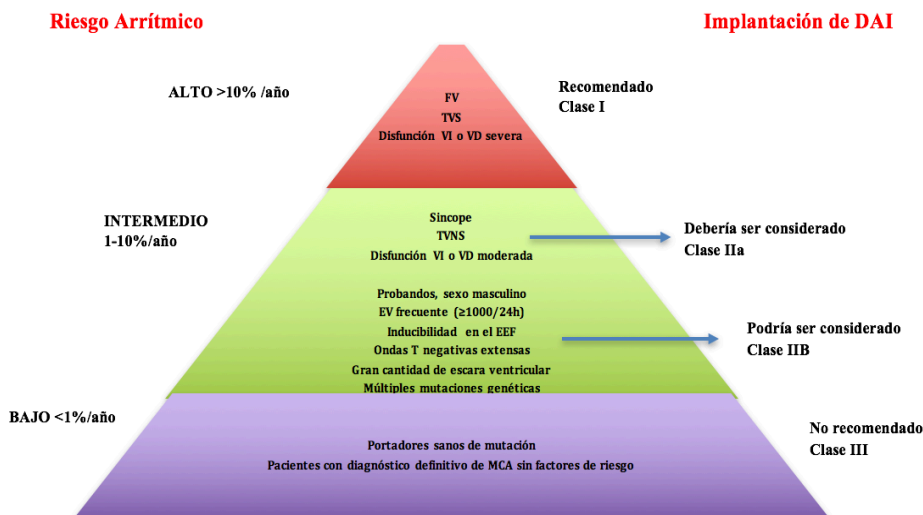


Figura 1-17. Esquema representativo del riesgo de MSC e indicación de DAI en pacientes con MCA. EEF: estudio electrofisiológico; EV: extrasistolia ventricular; FV: fibrilación ventricular; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; TVS: taquicardia ventricular sostenida; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo. Modificado de Corrado et al, 2015 (101).

El genotipo también se ha asociado en varias series al curso clínico y la expresión de la enfermedad, describiendo mayores tasas de MSC en pacientes portadores de mutaciones en DSP (99)(11) o en presencia de más de una mutación. La influencia del genotipo puede ser decisiva excepcionalmente en determinadas familias, como aquellas portadoras de la mutación TMEM43 p.S358L. En ellas, el estado de portador en hombres postpuberales y mujeres mayores de 30 años

ya puede ser suficiente para indicar la implantación de un desfibrilador dada la evidencia acumulada de la historia natural de la MCA en estas familias(100).

Entre otras variables asociadas en la literatura a eventos adversos destacan(101):

- TVNS en el Holter de 24h (97)(98)(94)(96).
- Disfunción VI, VD o biV (96)(102)(103).
- Sexo masculino (104) (105).
- Mutaciones múltiples en genes desmosómicos (104).
- Ser probando (105).
- Edad temprana al diagnóstico (96) (106).
- Inducibilidad de arritmias en el estudio electrofisiológico (resultados contradictorios entre distintas series) (107)(98)(102).
- La extensión de la escara electroanatómica en el mapa de voltaje (108).
- La baja amplitud y fragmentación del QRS (109).
- Presencia de ondas T invertidas en cara inferior (II,III y aVF) (106)(109)
- Presencia de ondas T invertidas en 3 o más derivaciones precordiales (105)

1.1.9 Tratamiento

Los objetivos en el manejo de los pacientes con MCA incluyen:

1. Disminución de la mortalidad, tanto la que acontece de manera súbita como la secundaria a insuficiencia cardíaca (IC).
2. Disminución de la morbilidad, tanto de los síntomas derivados de la IC como de síntomas arrítmicos con la consiguiente mejoría en calidad de vida.
3. Prevención de la progresión de la enfermedad.
4. Información para la planificación del deseo gestacional, si procede.
5. Extensión del estudio a otros familiares.

Para cumplir con todos estos objetivos las opciones terapéuticas incluyen cambios en el estilo de vida, tratamiento farmacológico, ablación con catéter, implante de DAI y trasplante cardíaco.

1.1.9.1 Cambios en el estilo de vida

El ejercicio físico es uno de los factores más importantes a la hora de favorecer la expresión fenotípica de la enfermedad y es la principal causa asociada al desarrollo de arritmias ventriculares y

MSC (110)(111)(15) (Figura 1-18). La participación en actividades deportivas de competición ha demostrado aumentar por 5 el riesgo de muerte súbita en adolescentes y adultos jóvenes con MCA(112). Es por ello que no se aconseja ni a los pacientes con diagnóstico definitivo de MCA ni a los portadores de mutación sin expresión fenotípica el participar en actividades de competición o deportes de resistencia(101). Se considera deportes de resistencia a aquellos con una alta demanda dinámica (> 70% del consumo máximo de oxígeno), según la clasificación de los deportes promovida por la 36th *Bethesda Conference* (113).

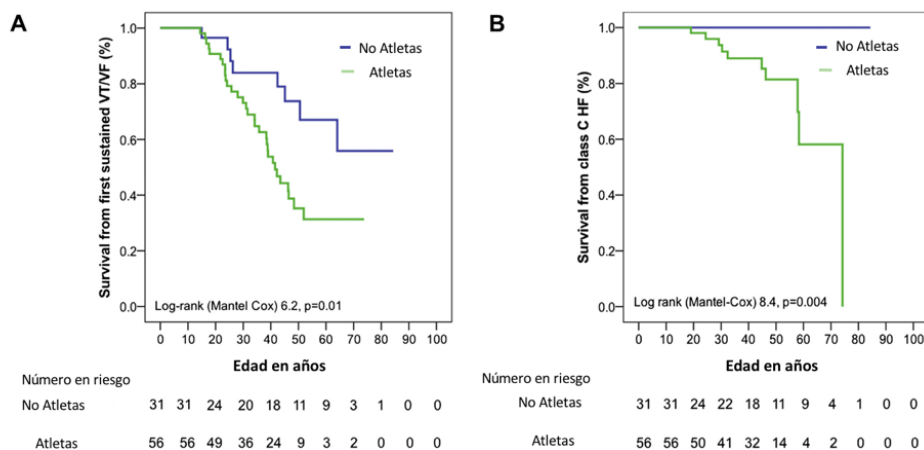


Figura 1-18. Gráfica que muestra la supervivencia libre de arritmias ventriculares e IC entre atletas y no atletas. A: supervivencia libre de TV o FV significativamente menor en atletas respecto a no atletas. B: supervivencia libre de IC significativamente inferior en atletas respecto a no atletas. CHF: insuficiencia cardiaca crónica; VT: taquicardia ventricular; VF: fibrilación ventricular. Modificado de James et al, 2013 (110).

Adicionalmente, en los últimos años se ha especulado con la posibilidad de que el deporte de alta intensidad y prolongado en el tiempo sea capaz de producir, por sí mismo, los mismos cambios estructurales que la MCA como hasta ahora se ha entendido, con una base genética. Las evidencias científicas se basan en resultados de modelos animales y datos observacionales en series de deportistas de estas características (114)(115)(116)(117).

Aunque las bases moleculares precisas por las que el deporte intenso puede ser deletéreo (empeorando el fenotipo estructural y eléctrico de pacientes con mutaciones de MCA o induciendo por sí mismo un fenotipo idéntico sin mutaciones) son desconocidas, recientemente se ha apuntado en un modelo animal una participación directa de la vía del Wnt/ β -catenina(118).

1.1.9.2 Terapia farmacológica

El arsenal farmacológico en los pacientes con MCA incluye el tratamiento con antiarrítmicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) y diuréticos.

Las arritmias ventriculares en los pacientes con MCA se desencadenan frecuentemente por estímulo adrenérgico durante o inme-

diatamente después del ejercicio físico (112) (111). Los betabloqueantes han demostrado su eficacia en el tratamiento de la IC, en la prevención de arritmias ventriculares en el contexto de ejercicio físico y su potencial capacidad para impedir la progresión de la MCA gracias a la disminución del estrés de pared del ventrículo, aunque esta última hipótesis aún no se haya confirmado. Es por ello que, aunque no existan ensayos clínicos prospectivos que demuestren la eficacia para prevenir la MSC o progresión de la enfermedad en pacientes con MCA, el tratamiento con betabloqueantes se recomienda en todos los pacientes con diagnóstico definitivo de MCA independientemente de los síntomas o eventos arrítmicos sufridos (59). Su uso profiláctico en pacientes genotipo positivo y fenotipo negativo no está indicado dado la ausencia de ensayos clínicos que demuestren un claro beneficio en este subgrupo (101).

La evidencia actual sugiere que el tratamiento antiarrítmico no proporciona una adecuada protección frente a la MSC en los pacientes con MCA. En la serie publicada por Corrado et al (96) de los 132 pacientes con MCA portadores de DAI, 64 (48%) recibieron una descarga apropiada a pesar de que 53 de ellos (83%) se encontraban bajo tratamiento antiarrítmico con amiodarona, betabloqueantes o sotalol.

No existen estudios prospectivos y aleatorizados que evalúen las distintas terapias antiarrítmicas en pacientes con MCA por lo que la evidencia que existe se basa en estudios caso-control, análisis retrospectivos y registros clínicos (119)(119). Con todo ello, la amiodarona sola o en combinación con betabloqueantes es la terapia más efectiva para la prevención de arritmias ventriculares con un bajo riesgo proarrítmico incluso en pacientes con disfunción ventricular, siendo necesario siempre individualizar la indicación dado que normalmente se trata de sujetos jóvenes a quienes la administración durante largos periodos de tiempo puede acarrear potenciales efectos secundarios. Por ello, se recomienda su uso para reducir la carga arrítmica en pacientes sintomáticos con EV frecuente y TVNS y como tratamiento coadyuvante en aquellos pacientes con frecuentes descargas apropiadas del DAI(101).

Recientemente la denervación simpática como procedimiento quirúrgico antiarrítmico se ha propuesto en aquellos pacientes con MCA que presentan TV adrenérgico-dependientes a pesar del tratamiento farmacológico. Si bien es cierto que sólo se dispone de escasos casos publicados en la literatura (120).

El tratamiento convencional de la IC con IECA/ARAI/sacubitrilo-valsartán, betabloqueantes, eplerenona/espironolactona y

diuréticos está indicado en aquellos sujetos que desarrollan disfunción ventricular izquierda o derecha(59).

Las complicaciones tromboembólicas son infrecuentes en pacientes con MCA. El origen puede residir en aneurismas o dilataciones ventriculares debido a disfunciones ventriculares globales o regionales. En la serie de Wlodarska et al (121) se describió una incidencia anual del 0,5% de eventos tromboembólicos durante un seguimiento medio de 99 ± 64 meses. La anticoagulación oral está indicada siguiendo las indicaciones generales para el manejo de la fibrilación/flutter auricular, en aquellos pacientes con trombos intracavitarios y como prevención secundaria, siendo la anticoagulación profiláctica en prevención primaria una práctica no recomendada (101).

1.1.9.3 Ablación con catéter

La ablación con catéter es una opción terapéutica en aquellos pacientes con TV monomórficas debido a macroreentradas dependientes de escara o por automatismo anormal. Los resultados iniciales mediante las técnicas de ablación endocárdicas mostraban un alto éxito del procedimiento (122)(123), pero las recidivas eran frecuentes dado la naturaleza progresiva de la enfermedad con la aparición de nuevas escaras por sustitución fibroadiposa del tejido miocárdico.

La irrupción de la ablación epicárdica ha demostrado mejores resultados y se considera el tratamiento de elección, con datos que oscilan en el mejor de los casos entre un 70% y 85% de ausencia de recidiva de TV en las distintas series (124)(125)(126).

De acuerdo con el documento de consenso de tratamiento de la MCA (95) la ablación con catéter está indicada en pacientes con TV incesantes o descargas frecuentes del DAI a pesar del tratamiento farmacológico optimizado. El abordaje epicárdico es de elección si la estrategia endocárdica ha fallado y una aproximación endo y epicárdica de inicio se recomienda en aquellos centros con alta experiencia.

Es importante destacar que la ablación con catéter no ha demostrado prevenir la MSC y no debería considerarse como una alternativa terapéutica al implante del DAI.

1.1.9.4 Implante de DAI

Aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados, fundamentalmente por cuestiones éticas, que demuestren la eficacia del DAI en la prevención de MSC en pacientes con MCA, muchos estudios observacionales(97)(106)(98)(96) han demostrado su eficacia para interrumpir eventos arrítmicos potencialmente letales e incluso un aumento de la supervivencia en aquellos pacientes con alto riesgo arrítmico.

En un metaanálisis (127) que incluyó 610 pacientes de alto riesgo portadores de DAI tanto en prevención primaria como secundaria, la tasa anual estimada de muerte cardiaca fue del 0,9% mientras que la tasa de descargas inapropiadas y de complicaciones secundarias de los electrodos fue del 3,7% y 4,4% anual respectivamente. Las descargas inapropiadas han demostrado tener un impacto negativo en los pacientes y, afortunadamente, para la mayoría de ellas se evitan recidivas con una programación y tratamiento farmacológico optimizado de las taquicardias supraventriculares que las originaron. La indicación de implantar un DAI en un paciente con MCA debe ser individualizada, teniendo en cuenta tanto el riesgo arrítmico del paciente en cuestión como las posibles complicaciones derivadas del implante (128).

Las altas tasas de complicaciones derivadas de los electrodos se explican por la propia naturaleza de la enfermedad. La pérdida progresiva de miocardio y su sustitución por tejido fibroadiposo provoca la disminución de la amplitud de la onda R con los consiguientes fallos de sensado, requiriendo hasta un 4% de los pacientes con MCA a lo largo del seguimiento el implante de un nuevo electrodo (96).

En cuanto a las indicaciones de implante de DAI en pacientes con MCA, las guías vigentes (101) definen 3 categorías de riesgo basadas en la estimación anual de eventos arrítmicos malignos (Figura 1-

17). Dentro de los pacientes de alto riesgo (incidencia estimada >10% anual) se incluye a los que tienen una historia de parada cardíaca por FV o TVS o presentan una fracción de eyección del VI (FEVI) o del VD (FEVD) severamente deprimidas ($FEVI \leq 35\%$ y $FEVD \leq 35\%$ o fracción de acortamiento de área $\leq 17\%$, respectivamente). Dentro de la categoría de riesgo intermedio (incidencia estimada entre 1 y 10% anual) se diferencia entre aquellos con 1 o más factores de riesgo mayores de los que presentan 1 o más factores de riesgo menores. Entre los primeros se incluye: historia de síncope no explicado, TVNS y disfunción ventricular moderada derecha (FEVD entre 40 y 36% o fracción de acortamiento de área entre 24 y 17%) o izquierda (FEVI entre 45 y 36%). Se considera factor de riesgo menor: ser probando, sexo masculino, EV frecuente ($\geq 1000/24h$), inducibilidad en el EEF, presencia de ondas T negativas extensas, gran cantidad de escara ventricular y presencia de múltiples mutaciones genéticas.

La categoría de bajo riesgo (incidencia estimada inferior al 1% anual) la conforman los pacientes con diagnóstico definitivo de MCA pero sin presencia de factores de riesgo asociados y los portadores de mutaciones patogénicas de MCA.

1.1.9.5 Trasplante cardiaco

El trasplante cardiaco representa la última opción terapéutica cuando persisten los síntomas de IC a pesar del tratamiento médico optimizado o cuando los eventos arrítmicos no se pueden controlar con el tratamiento antiarrítmico y/o ablación con catéter. En la serie más larga de pacientes trasplantados (18) por MCA publicada por Tedford et al (129), la indicación más frecuente fue la IC avanzada, 13 pacientes (72%), seguido por el desarrollo de eventos arrítmicos refractarios, 5 pacientes (27%). La supervivencia al año del trasplante fue del 98% y a los 6 años del 88%.

1.2 microRNAs

Diversos autores han dirigido sus investigaciones a identificar nuevos biomarcadores que permitan evaluar de manera objetiva un proceso biológico (embarazo), patológico o monitorización farmacológica, entre otros ejemplos. En la era de las ómicas, estos nuevos biomarcadores incluyen no sólo el análisis de las proteínas (proteómica), como se había estado trabajando en las últimas décadas, sino también en un sentido más amplio, la expresión génica del ARN mensajero (mRNA) (transcriptómica), metabolitos (metabolómica) y, más recientemente, marcadores epigenéticos entre los que encontramos los microRNAs (miRNAs) (130)(131).

Los miRNAs son pequeñas moléculas no codificantes, aproximadamente de 22 nucleótidos de longitud, que actúan como reguladores post-transcripcionales de la expresión génica. En su proceso de síntesis y maduración se distinguen los precursores de miRNAs (mir o pre-miRNA) y los miRNAs maduros (miR o miRNA). Este mecanismo epigenético está implicado tanto en procesos fisiológicos como patológicos (132)(133). Cada miRNA regula la traducción de varios mRNA diana (134), se une a la región 3'UTR y, dependiendo del grado de complementariedad, degrada la molécula o bloquea su traducción a proteína, disminuyendo en ambos casos los niveles finales de la proteína diana(135). De la misma manera, la traducción de un único mRNA puede estar regulada por la acción de múltiples miRNAs que actúan de forma coordinada.

Con el objeto de conocer en mayor profundidad la fisiopatología de diversas enfermedades se han realizado grandes esfuerzos en el estudio de los patrones de expresión de miRNAs ya que estos patrones varían en condiciones patológicas tan conocidas como el cáncer, la diabetes mellitus, la sepsis o diversas enfermedades ginecológicas (136) y permiten identificar diferentes fases de la enfermedad (inflamación, necrosis...). Estas moléculas también han sido objeto de estudio en el ámbito de las enfermedades cardiovasculares. Desde su descubrimiento se ha descrito la participación de diferentes miRNAs en la cardiopatía isquémica,

insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular e hipertensión arterial entre otras (137)(131). La caracterización de patrones de expresión de miRNAs está ayudando a profundizar en la etiopatogenia de las enfermedades. En este sentido, recientemente nuestro grupo ha caracterizado el perfil de expresión de miRNAs en la grasa epicárdica, un prometedor tejido que en el futuro próximo podrá aportar luz en las sombras que todavía persisten en la patogenia de la enfermedad coronaria (138). Estos resultados, alineados con la caracterización que previamente hicimos de los miRNAs implicados en la enfermedad grasa hepática no alcohólica, ayudan a profundizar en la asociación de ésta con la enfermedad coronaria (139). En esa relación hígado-grasa epicárdica puede estar jugando un papel relevante la función de los miRNAs como comunicadores intercelulares (140)(141)(142), pues pueden ser secretados en exosomas a la circulación hasta dar con su célula receptora en cuyo fenotipo influirán (143)(144).

Es igualmente muy atractivo el potencial de los miRNAs como nuevos biomarcadores que permitan establecer un vínculo entre un sustrato genético y la aparición del fenotipo patológico mediante mecanismos epigenéticos, llegando a identificar incluso formas subclínicas. Aunque no existe actualmente evidencia que permita emplearlos como biomarcadores validados en ninguna enfermedad cardiovascular, sí que presentan un gran potencial para complementar modelos

de predicción de riesgo y como marcadores pronósticos (ej: post infarto agudo de miocardio)(137).

Otro papel prometedor de los miRNAs es a nivel terapéutico ya que existe la tecnología para el restablecimiento de los niveles fisiológicos de los miRNAs, bien con antagonistas de miRNAs que reduzcan los niveles anormalmente aumentados, bien mediante RNA sintéticos (*mimics*) que aumenten los niveles de aquellos que en la patología se encuentren disminuidos. Todo ello permite, en último término, normalizar los niveles proteicos fisiológicos asegurando una actividad fisiológica del tejido a estudio. En el área cardiovascular es destacable el novedoso empleo con éxito de esta estrategia terapéutica en ensayos clínicos en humanos con amiloidosis utilizando antagonistas de miRNAs para modular la expresión génica(145).

Poco se sabe acerca del papel de los miRNAs en la MCA. Gurha et al (146) analizaron los cambios epigenéticos en modelos celulares y murinos de MCA. De los 750 miRNAs estudiados, 59 mostraron cambios significativos en los modelos. De éstos, la infraexpresión de miR-184 fue el más llamativo. Los resultados mediante qPCR también mostraron niveles reducidos de miR-184 en los corazones de dos modelos murinos de MCA. El análisis de las vías Wnt e Hippo determinó que los cambios en la expresión de miR-184 no tenían efectos significativos en la transcripción de ambas vías de señalización ni en la expresión

de sus proteínas diana. Estos resultados sugieren un papel del miR-184 en la patogenia de la MCA que probablemente sea independiente de dichas vías.

Zhang et al (147) analizaron el perfil tisular de miRNAs de 24 pacientes que se sometieron a trasplante cardiaco por MCA, comparándolo con 24 muestras controles de autopsias o donantes sin cardiopatía. De los 1078 miRNAs analizados, 24 mostraron diferencias significativas. 12 de ellos sobreexpresados (miR-21-3p, miR-21-5p, miR-34a-5p, miR-212-3p, miR-216a, miR-584-3p, miR-1251, miR-3621, miR-3674, miR-3692-3p, miR-4286, miR-4301) y 12 infraexpresados (miR-135b, miR-138-5p, miR-193b-3p, miR-302b-3p, miR-302c-3p, miR-338-3p, miR-451a, miR-491-3p, miR-575, miR-3529-5p, miR-4254, miR-4643).

Yamada et al (148) estudiaron a 68 pacientes con arritmias ventriculares de los cuales 28 tenían diagnóstico definitivo de MCA, 11 límite o posible y 23 eran TV idiopáticas. Detectaron en plasma una sobreexpresión significativa de 4 miRNAs en pacientes con diagnóstico definitivo (miR-144-3p, miR-145-5p, miR-185-5p, y miR-494), presentando más arritmias ventriculares aquellos con niveles más elevados de miR-494.

Como podemos comprobar, sólo escasas publicaciones han

analizado el perfil de miRNAs en pacientes con MCA, existiendo todavía gran desconocimiento en el papel que pueden desempeñar tanto en la fisiopatología como en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Capítulo 2

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La MCA es una de las principales causas de MSC en jóvenes menores de 35 años y su diagnóstico en la mayoría de los casos resulta muy complicado, ya que los criterios vigentes *Task Force* 2010 presentan una baja sensibilidad para diagnosticar las formas con afectación predominante del VI.

La hipótesis de trabajo de la presente tesis doctoral es la existencia de rasgos característicos de la MCA con afectación predominante del VI tanto a nivel electrocardiográfico, estructural y molecular cuya identificación y caracterización nos ayudaría a profundizar en el conocimiento de esta entidad emergente de difícil diagnóstico y alta letalidad.

Esta hipótesis de trabajo parte de observaciones previas donde en pequeñas series se identificaron rasgos de la MCA con afectación del VI tales como la inversión de ondas T en V5, V6, I y aVL, la presencia de disfunción y dilatación del VI identificado mediante RM cardiaca o un patrón subepicárdico/intramiocárdico de RTG, tal y como se recoge en la introducción.

La aportación de nuestra serie es de incalculable valor porque refleja las características locales de la enfermedad en nuestro entorno (que pueden ser parcialmente diferentes de las descritas para el norte de Europa y Estados Unidos, por ejemplo, de donde procede gran

parte de la literatura sobre esta enfermedad). Por otra parte, la serie aquí reportada permite contrastar (en la medida de lo posible) las características anatomopatológicas y epidemiológicas de los pacientes fallecidos de MSC por MCA (procedentes del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses de Madrid y del Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Valencia) con el perfil de la serie de pacientes vivos (reclutados en la Unidad de Cardiopatías Familiares y Muerte Súbita del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia). Conscientes de la valía de esta serie, hemos buscado en ella mejoras en el diagnóstico de la MCA.

OBJETIVOS

1. Describir las variables epidemiológicas de los pacientes fallecidos de MSC por MCA en nuestro entorno.
2. Describir el espectro fenotípico de los pacientes fallecidos de MSC debido a MCA en nuestro entorno analizando el porcentaje de representación de las formas con afectación del VI, espectro de genes causales y asociación de rasgos de no compactación.
3. Describir las variables epidemiológicas de los pacientes vivos diagnosticados de MCA en nuestro entorno.

4. Analizar la localización de la afectación estructural, la relación genotipo-fenotipo y la asociación de no compactación en los pacientes vivos diagnosticados de MCA.
5. Estudiar nuevas aportaciones de la RM cardiaca en el diagnóstico de la MCA con afectación del VI centradas en el RTG, *strain* y disincronía ventricular.
6. Caracterizar el ECG de los pacientes diagnosticados de MCA con afectación del VI mediante un análisis convencional, estudio del vectocardiograma y de la amplitud de la señal.
7. Definir el patrón de expresión de miRNAs en sangre periférica en pacientes diagnosticados de MCA y buscar rasgos diferenciales según el patrón de afectación ventricular.

Capítulo 3

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Población a estudio

Para el presente estudio se incluyó una cohorte de pacientes vivos diagnosticados de MCA y otra de sujetos fallecidos súbitamente por MCA.

La cohorte de pacientes vivos fue reclutada en la Unidad de Cardiopatías Familiares y Muerte Súbita del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia entre los años 2008 y 2016. La mayor parte de los sujetos se enmarcaron en el estudio familiar de una MSC por MCA (79%). Se definió MSC como el fallecimiento de origen cardíaco inesperado, sucedido dentro de la primera hora del comienzo de los síntomas o, si se produjo en ausencia de testigos, cuando el fallecido fue visto en buenas condiciones en las 24h previas al evento (149)(150).

En todas las familias se recabó la máxima información posible del fallecido (antecedentes, sintomatología, medicación, práctica deportiva, procesos infecciosos intercurrentes) y de toda la familia en su conjunto, dibujando un árbol familiar de al menos 3 generaciones que fue extendido según el resultado de nuestro estudio.

Empezando por los familiares de primer grado del probando, a todos los sujetos se les realizó una anamnesis detallada en búsqueda de historia familiar de MSC, comorbilidades, sintomatología cardíaca

y factores de riesgo cardiovascular. Inicialmente siempre se ofreció un *screening* completo con electrocardiograma, ecocardiografía, prueba de esfuerzo, holter de 24 horas y RM cardíaca. Se realizó estudio genético en el probando y, en ausencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) de calidad suficiente en éste, en un familiar vivo con el fenotipo. En caso de identificar mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas, su estudio fue ofrecido en cascada a sus familiares y se simplificó el estudio cardiológico en generaciones más alejadas (sólo electrocardiograma, ecocardiograma y estudio genético dirigido) que fue ampliado en caso de resultar portadores de la mutación.

Los sujetos vivos que se incluyeron en la presente tesis doctoral cumplían los siguientes criterios de inclusión:

1. Casos índice: sujetos que acudieron para valoración por sospecha de MCA (motivada por clínica o alteración en las exploraciones complementarias) y tras el estudio realizado cumplieron criterios *Task Force* 2010 de MCA definitiva o si tenían MCA límite o posible siempre y cuando hubiera evidencia de afectación estructural típica y/o fueran portadores de una mutación.
2. Familiares: sujetos que acudieron para valoración dentro del programa de *screening* familiar y tras el estudio

realizado cumplieron criterios *Task Force* 2010 de MCA definitiva. También se incluyeron familiares de primer grado si tenían MCA límite y posible siempre y cuando hubiera evidencia de afectación estructural típica y/o fueran portadores de una mutación. En familias sin mutación identificada sólo se valoró la inclusión de familiares de primer grado. Dentro de este grupo se distinguen sujetos:

- A. Con afectación estructural: si se identificó afectación típica de MCA en ecocardiografía y/o RM cardíaca (criterio mayor o menor de *Task Force* 2010 para la afectación del VD y/o presencia de RTG de distribución típica para la afectación del VI).
- B. Sin afectación estructural: si no se identificó afectación típica de MCA en ecocardiografía y/o RM cardíaca (sin criterios *Task Force* 2010 para la afectación del VD y sin RTG para la afectación del VI).

Todos los pacientes y familiares fueron debidamente informados y firmaron los consentimientos pertinentes, aprobados por el comité ético del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

La cohorte de sujetos fallecidos por MSC por MCA se reclutaron en el Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Valencia (N=29) y en el Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses de Madrid (N=68) entre los años 2008 y 2016. En todos los casos se llevó a cabo un estudio necrópsico completo que incluía la disección reglada del corazón, una evaluación macroscópica y microscópica, valoración de anomalías valvulares y enfermedad coronaria, estudios toxicológicos y genético siempre que fue posible (existencia de ADN de calidad y cantidad suficiente, así como consentimiento informado de los familiares, fundamentalmente), presentando todos los sujetos incluidos una autopsia diagnóstica de MCA.

3.2 Estudio macroscópico e histológico cardíaco

El estudio cardíaco se realizó de acuerdo a las recomendaciones de la sociedad Europea de Patología Cardiovascular (51). En cada caso, el procedimiento se inició con la disección e inspección del pericardio, a continuación se procedió a la inspección de las grandes arterias con la disección de las arterias pulmonares y aórtica 3 cm por encima del plano valvular. Se procedió a realizar la apertura de la

aurícula derecha desde la vena cava inferior y la aurícula izquierda entre las venas pulmonares. Con todo ello, se inspeccionaron las cavidades auriculares, el tabique interauricular y el foramen oval. Por último, se valoraron las válvulas auriculoventriculares así como los músculos papilares y las cuerdas tendinosas.

El examen de las arterias coronarias incluyó el análisis del tamaño, forma, número, permeabilidad de los ostium y la dominancia. La permeabilidad de la luz arterial se valoró mediante cortes transversales cada 3 mm.

Seguidamente, se realizaron cortes transversales cardíacos de 1.5-2 cm paralelos al surco auriculoventricular desde el ápex hasta la musculatura papilar. Con todo ello se analizó la morfología de las paredes, las cavidades ventriculares, la presencia de infiltración fibroadiposa y zonas de no compactación.

Se realizaron las siguientes medidas: peso cardíaco, grosor de las paredes y diámetro de las cavidades ventriculares.

Para realizar el estudio histológico se valoraron cortes de parafina de bloques de las regiones anterior, lateral, posterior y septo interventricular así como de las regiones con afectación estructural

macroscópica. Se valoró la presencia de infiltración adiposa, degeneración miocitaria, infiltrados inflamatorios, *disarray* e hipertrofia fibrilar.

3.3 Análisis estructural mediante RM cardíaca y ecocardiografía

Las RM cardíacas se realizaron con equipos de 1.5 Teslas (Siemens Avanto, Siemens Symphony o GE Signa HDxt). El protocolo utilizado incluyó secuencias de cine True FISP (*fast imaging with steady-state precession sequence*), tiempo de repetición de 2,8ms, tiempo de eco de 1,2ms, ángulo de flip 58º, matriz 225x 192, campo de visión 370-270mm, segmentadas en apnea y con sincronización retrospectiva del ECG. Las imágenes se obtuvieron en plano de dos cámaras, tracto de salida del VD, cortes del tracto de salida del VI de 8mm de grosor sin espacio entre cortes, cortes de eje corto secuenciales de base a ápex de 8mm de grosor con 2 mm entre cortes y cortes de planos de cuatro cavidades con un grosor de 8 mm sin espacio entre cortes.

Las secuencias morfológicas incluyeron TSE T1 con un tiempo de repetición de 70ms, tiempo de eco de 26ms, campo de visión 340x81, matriz 256x192 sin saturación grasa y la misma secuencia en la misma localización también realizada con pulso de saturación de

grasa. La otra secuencia morfológica incluida fue TSE T2 con saturación grasa y un tiempo de repetición de 800ms, tiempo de eco de 81 ms, matriz 256x192, en las mismas localizaciones que las secuencias funcionales (8 mm de grosor de corte con 2 mm entre cortes). Para valorar la viabilidad se emplearon secuencias Turbo FLASH (*fast low angle shot*) segmentadas con un tiempo de repetición de 700 ms, tiempo de eco de 1,55 ms, ángulo de flip de 45º, matriz 256x192, campo de visión 340-78 mm, grosor de corte de 8 mm con 2 mm entre cortes. En los mismos planos que las secuencias funcionales de cine y tras 5-8 minutos de su adquisición se administró 0,1 mol/kg de gadolinio-DTPA en bolo a través de una vena periférica.

Los estudios fueron realizados por cardiólogos y radiólogos dedicados a la RM con amplia experiencia.

Para caracterizar la predominancia ventricular en pacientes con MCA, aplicamos el sistema de *score* previamente publicado por nuestro grupo (151). Los rasgos a valorar son la presencia de alteraciones segmentarias de la contractilidad, dilatación ventricular, disfunción sistólica y presencia de RTG. Si estos rasgos afectan al VI se suma -1 punto por cada rasgo, si por el contrario afectan al VD se suma +1. El *score* definitivo se obtiene sumando toda la puntuación.

La presencia de rasgos equilibrados en ambos ventrículos da lugar a un score de 0 que correspondería a una afectación biV pura, mientras que valores negativos o positivos corresponderían a una predominancia izquierda o derecha respectivamente (tanto en formas puras como en formas biV).

Los datos de volúmenes y fracción de eyección se analizaron mediante el software MASS de Medis (Medis Medical Imaging Systems, Leiden) mientras que la fibrosis se determinó con el software reportCARD (GE Healthcare, Illinois).

Los estudios ecocardiográficos se realizaron con equipos iE33 (Philips, Amsterdam) y con ecógrafos Vscan (GE Healthcare, Illinois).

Con los primeros se valoraron los grosores de las paredes ventriculares, los diámetros de cavidades ventriculares y auriculares, la función ventricular mediante el método de Simpson, la presencia de valvulopatías y los parámetros de función diastólica (relación E/A, cociente E/e'). Muchos seguimientos clínicos posteriores se realizaron con ecógrafos Vscan que permitieron cuantificar grosores y diámetros ventriculares así como estimar visualmente la función sistólica biV.

3.3.1 Análisis del *strain* y disincronía mediante RM cardíaca

Puesto que el *strain* y la disincronía ya ha sido objeto de estudio tanto por ecocardiografía como por RM cardíaca(82)(152)(153)(154)(80)(81), nos propusimos abordar de forma novedosa cómo se comportan estos parámetros en el VI de pacientes con MCA que presentan afectación pura izquierda o biV.

Para valorar el *strain* o deformación miocárdica se empleó el análisis por *feature-tracking*, que permite cuantificar la motilidad y deformación a partir de secuencias clásicas de cine trazando los bordes endocárdicos y epicárdicos ventriculares. Dichos contornos se trazaron de manera semiautomática en el plano de 4 cámaras; los músculos papilares se excluyeron del análisis. El algoritmo de seguimiento automático de tejido (*Circle CVI42* versión 5.5.1, Calgary, Canadá) se aplicó para obtener curvas de *strain* radial, circunferencial y longitudinal para cada uno de los segmentos del VI según la *American Heart Association*, exceptuando el ápex (segmento 17). Las medidas de *strain* se definieron como:

$$S(t_i) = \frac{L(t_i) - L_0}{L_0}$$

Donde $L(t_i)$ representa longitudes radiales/circunferenciales/longitudinales medidas en cada segmento de VI en el momento correspondiente al i -ésimo *frame*, donde L_0 es la longitud medida desde el *frame* inicial. En consecuencia, las curvas de *strain* miden el grado de deformación temporal en cada uno de los ejes radial, circunferencial y longitudinal. El tiempo hasta el pico se evaluó como el tiempo en el que la curva de *strain* alcanzó su máximo.

Los valores globales de *strain* radial, circunferencial y longitudinal se calcularon como la media de la deformación máxima de los 16 segmentos del VI y las disincronías radial, circunferencial y longitudinal se calcularon como la desviación estándar del *time-to-peak*, de nuevo desde los 16 segmentos del VI. La FEVI se calculó a partir de la curva de volumen endocárdico. El volumen telediastólico ($V_{\text{endo}}(t_s) = \min(V_{\text{endo}}(t))$) y el volumen telediastólico ($V_{\text{endo}}(t_D) = \max(V_{\text{endo}}(t))$) se incluyeron en la siguiente ecuación:

$$EF = \frac{V_{\text{endo}}(t_D) - V_{\text{endo}}(t_s)}{V_{\text{endo}}(t_D)}$$

Los índices de volumen telediastólico y telesistólico se calcularon como $V_{\text{endo}}(t_d)/SC$ y $V_{\text{endo}}(t_s)/SC$ respectivamente. La superficie corportal (SC) se obtuvo según la fórmula de Du Bois:

$$SC = 0.007184 \times W^{0.425} \times H^{0.725}$$

Las alteraciones segmentarias de la contractilidad y la presencia de RTG fueron identificadas de manera cualitativa por los expertos en RM cardíaca que realizaron los estudios. Además, se realizó una evaluación cuantitativa de las alteraciones segmentarias de la contractilidad del VI con t-tests comparando el pico individual de *strain* y los valores de *time-to-peak* de cada región entre controles y un subgrupo de pacientes con marcada hipocinesia o disincronía. Para ello, se incluyeron pacientes cuyo *strain* global o disincronía global se encontraban por debajo o por encima de los valores de corte, respectivamente.

3.4 Estudio genético

En cada familia se planteó realizar un estudio genético en ADN del probando. La mayoría de las veces se obtuvo de sangre circulante obtenida en una visita rutinaria (en pacientes vivos) o en la autopsia (en el caso de fallecidos por MSC). De forma excepcional, se utilizaron muestras de tejidos fijados en formol o incluidos en parafina (habitualmente tejidos ricos en núcleos como hígado, bazo o riñón, otras

veces miocardio) o tubos secos con líquido pericárdico que contenía células epiteliales. Las muestras de sangre periférica fueron recogidas en tubo Vacutainer® con anticoagulante K₂EDTA 5.4 mg de volumen adecuado a los fines. La extracción de ADN se ha realizado con el kit comercial “QIAamp® DNA Mini Kit” (QIAGEN® ref.51304). La pureza del ADN se midió mediante el espectrofotómetro NANODROP2000®. La pureza se obtiene a partir de los cocientes obtenidos mediante la relación entre las absorbancias 260/280 y 260/230, considerándose puro el ADN si están comprendidos entre 1,8-2,1 y 1,5-2,2 , respectivamente. El ADN obtenido se ha disuelto en tampón TE Low EDTA (AFFIMETRIX® ref. 75793). En otro tipo de muestras se adaptaron los protocolos para maximizar su rentabilidad. Estos protocolos se realizaron en las dependencias del Grupo Acreditado CAFAMUSME del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (al que pertenecen las directoras y el doctorando) y en el Biobanco La Fe desde su puesta en marcha en 2010, donde se guarda la colección de muestras de muerte súbita. En caso de no conseguir aislar ADN de calidad y cantidad suficiente, se propuso realizar el estudio genético en un familiar con el fenotipo de MCA.

Dicho estudio genético dependió de la tecnología del momento y se realizó siempre en laboratorios de referencia con reconocimiento internacional (Health in Code de A Coruña o Sistemas Genómicos de

Paterna) y nacional (Plataforma de Secuenciación, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Valencia).

Entre 2008 y 2010 se utilizó la secuenciación directa de Sanger para estudiar 4 genes desmosómicos (PKP2, DSP, DSG2 y DSC2).

Posteriormente se utilizó tecnología de ultrasecuenciación (Figura 3-1-A-B), con paneles que incluyeron todos los genes actualmente asociados a MCA (véase introducción).

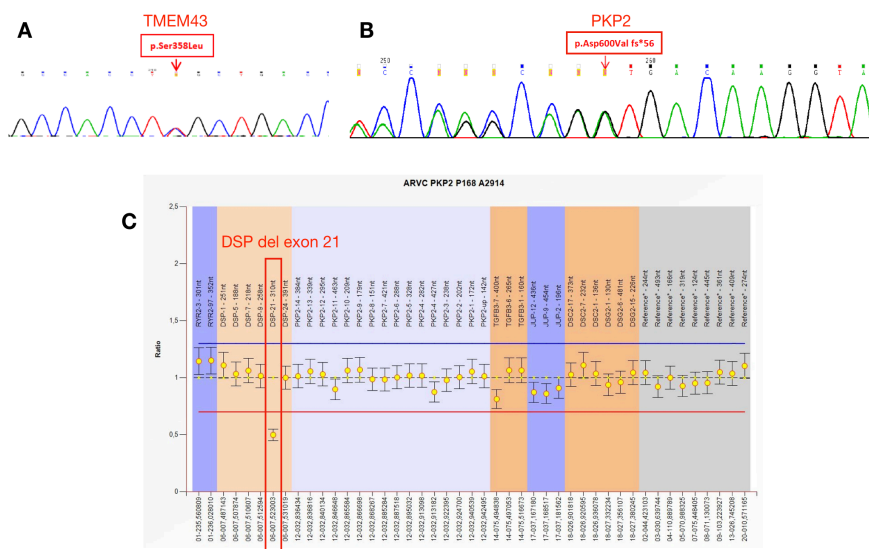


Figura 3-1. Ejemplos de 3 estudios genéticos obtenidos por secuenciación (A y B) y por MLPA (C). A: mutación missense en el gen TMEM43. B: mutación frameshift en PKP2 que produce truncamiento de la proteína 56 aminoácidos después. C: delección en el gen DSP que incluye, al menos, el exón 21.

Por último, en algunos casos fue necesario utilizar técnicas de MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) (Figura 3-

1-C) para analizar la existencia de grandes reordenamientos en alguno de los genes desmosómicos incluidos en el kit (SALSA P168).

En los estudios de secuenciación se aplicaron filtros para eliminar del análisis las variantes en regiones no codificantes (excepto en sitios de *splicing* flanqueantes al exón hasta ± 10 nucleótidos), variantes sinónimas (se excluyen de los filtros variantes en los 4 primeros o últimos nucleótidos del exón), y las variantes con elevada frecuencia tanto en la población general (MAF > 0.02) como en la base de datos local. También se eliminaron del análisis los cambios encontrados en población sana y descritos como benignos por diversas fuentes, por considerarse cambios polimórficos (SNPs) sin relevancia clínica.

Las variantes detectadas por cualquiera de las tres tecnologías (secuenciación directa, ultrasecuenciación y MLPA) fueron reportadas e interpretadas siguiendo las normas internacionales vigentes(155). Para ellos se consultaron bases de datos genéticas internacionales como *Ensembl*, *dbSNP*, *HGMD*, *OMIM*, *HHLBI* *GO Exome Sequencing Project (ESP)*, *ClinVar* y *LOVD*, bases de datos poblaciones *gnomAD* y *1000G* y bases de datos propias locales. Los análisis “insilico” se realizaron mediante los programas *Mutation Taster*, *Provean* y *PolyPhen 2*. Se analizó si un cambio afectaría al sitio principal dador

del *splicing* con los programas *Human Splicing Finder*, *NNSplice*, *Net-gene2*, *SpliceView* y *MaxEntScan*.

Los estudios con mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas en el probando fueron considerados concluyentes. Dichas mutaciones fueron ofrecidas para estudio en cascada en el resto de los familiares siguiendo un esquema en cascada y ampliando el árbol familiar según los resultados del estudio cardiológico y genético. La tecnología utilizada en este caso fue la secuenciación directa del fragmento de interés o, en el caso de los grandes reordenamientos, el MLPA.

3.5 Análisis del ECG

Los electrocardiogramas se adquirieron con un equipo Philips PageWriter Touch y se componían de señales de 12 derivaciones ECG estándar, de una duración entre 10 y 15 segundos con una frecuencia de muestreo de 500 Hz.

Se realizó un análisis convencional del ECG para determinar el voltaje, la presencia de ondas T negativas y de QRS fragmentados en las distintas derivaciones y un análisis avanzado centrado en el estudio del vectocardiograma (VCG) y la amplitud de señal.

Se definió fragmentación del QRS cuando existía una R adicional (R'), una muesca en el nadir de la onda S o de la onda R y por la presencia de más de 1 R' (Figura 3-2).

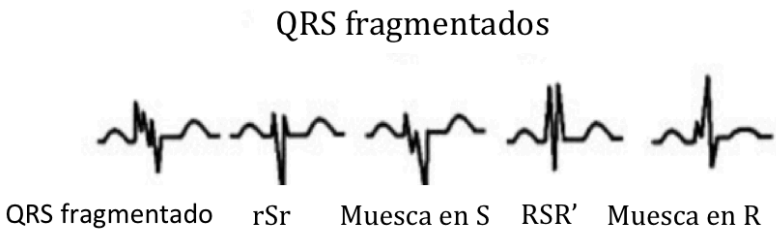


Figura 3-2. Diferentes morfologías de QRS fragmentados. Modificado de Das et al, 2006 (225).

3.5.1 Análisis del vectocardiograma

Con el objetivo de evaluar la trayectoria del vector de despolarización durante el complejo QRS en los pacientes con MCA, se analizaron distintos indicadores que evalúan el grado de torsión que presenta esta trayectoria, tres de ellos (R^2 , D1 y D2) basados en el plano que mejor se ajusta a los puntos del VCG, y el último (S) que analiza la complejidad, siendo un parámetro que sólo depende del propio VCG al analizar las variaciones de la trayectoria del mismo, de modo que a mayor número de cambios de dirección, mayor será la complejidad.

Para caracterizar los VCGs a partir de los registros ECG de las 12 derivaciones estándar se realizó un preprocesado de la señal y una

definición de los parámetros. Todo ello mediante el software MATLAB (The MathWorks, Natick).

Para llevar a cabo el preprocesado de la señal, en primer lugar se restó la media a cada señal y se filtraron los artefactos que presentaban valores atípicos (outliers). Seguidamente se aplicó un filtro paso bajo de 45Hz para eliminar el ruido de alta frecuencia y otro paso alto de 1Hz para eliminar las oscilaciones producidas por la respiración. Finalmente, se tomó como línea base en cada derivación el valor más frecuente de la señal, obtenido mediante el histograma.

A continuación se identificaron los picos R en la derivación V5 mediante un detector basado en la derivada primera. Para evitar falsos positivos, se filtraron las detecciones de la onda R que no superasen un valor medio de 0.75 en el coeficiente de correlación con todas las demás detecciones, utilizando una ventana de 200 ms. De este modo se eliminaron las detecciones en latidos ectópicos y artefactos.

Seguidamente se creó un patrón del complejo QRS en las 12 derivaciones estándar del ECG mediante promediado, utilizando una ventana de 160 ms centrada en las detecciones de la onda R de la etapa anterior.

La última etapa del preprocesado fue la obtención del VCG para

cada sujeto. Para ello se aplicó la Transformada Inversa de Dower sobre el patrón QRS de la etapa anterior obteniendo así la representación en el espacio tridimensional (derivaciones X, Y, Z).

Para todos los sujetos, se obtuvieron los parámetros de la regresión lineal múltiple que definen el plano que mejor se ajusta al VCG del patrón QRS.

Para medir el grado de torsión del vectocardiograma en el espacio 3D se utilizaron 4 métricas. La primera, consistió en el estadístico R^2 obtenido durante el proceso de ajuste del plano, donde un valor de 1 indica un ajuste perfecto, actuando como límite superior. Para las dos siguientes métricas se utilizó la distancia euclídea D entre el vector VCG y el vector \hat{Y} resultante de proyectar dicho VCG sobre el plano ajustado anteriormente.

$$D = \sqrt{\sum (VCG - \hat{Y})^2}$$

Para obtener medidas comparables entre sujetos independientemente del número de puntos N que contiene cada VCG, se utilizaron los valores $D1$ y $D2$, definidos como:

$$D1 = D/N \quad (2) \quad D2 = \frac{N}{D}$$

Finalmente, la última métrica utilizada en este estudio intenta capturar las variaciones locales con el fin de evaluar la complejidad de la trayectoria. Cuantos más cambios de dirección, más complejo es el camino que forma el lazo VCG. Por lo tanto, la complejidad puede considerarse como la acumulación de variaciones instantáneas del ángulo θ_i , donde cada i -ésimo punto es calculado como:

$$\theta_i = \cos^{-1} \left(\frac{(x_i - x_{i-1})^T (x_{i+1} - x_i)}{\|x_i - x_{i-1}\| \|x_{i+1} - x_i\|} \right) \quad (4)$$

La acumulación de todas estas variaciones angulares durante toda la trayectoria tiene como cota inferior $2\pi rad$, valor obtenido en el caso más sencillo, es decir, si el vector describe un lazo cerrado, similar a una elipse dibujada en un plano 2D. Sin embargo, al no existir cota superior para este parámetro, se puede definir su Simplicidad como:

$$S = \sum_i \theta_i$$

Donde $S \in [0,1]$, indicando la cota trayectoria muy compleja, y la cota superior una trayectoria sin variaciones locales.

3.5.2 Análisis de la amplitud de señal del electrocardiograma

Para el cálculo de la amplitud de señal se filtró inicialmente las señales entre 0,7 y 70Hz y en 50Hz. Para cada derivación se identificó de manera automática el nivel medio de referencia (midLevel), dos niveles (superior e inferior que concentran la mayor parte de la señal, y la diferencia de amplitud entre ellos (difLevel) mediante herramientas MATLAB. Finalmente se creó un modelo de regresión logística con una selección de los criterios anteriores y procedimos a evaluar su rendimiento mediante una validación cruzada de 10 conjuntos, cuyo objetivo es evaluar los resultados del análisis estadístico y garantizar que son independientes de la partición entre datos de entrenamiento y prueba. Para ello, la muestra se dividió en subconjuntos, utilizando uno de ellos como dato de prueba y el resto como datos de entrenamiento, permitiendo predecir el ajuste del modelo.

3.6 miRNAs

Obtuvimos plasma de 48 pacientes con MCA (34 con fenotipo estructural positivo y 14 solamente portadores de la mutación sin manifestación alguna de la enfermedad) y 29 controles (familiares sin signos de afectación y no portadores de mutación patogénica). La sangre citratada se centrifugó dos veces a temperatura ambiente, 3000rpm, 10 minutos y fue almacenado a -80°C hasta su estudio. De

estas muestras se aisló el RNA total empleando el kit miRNeasy Mini Kit (Qiagen, #217004) siguiendo las indicaciones del fabricante con las siguientes modificaciones: se añadió como portador RNA del fago MS2 (Roche, #10165948001) y como normalizador exógeno cel-miR-39-3p mimic (Qiagen, #219610). La calidad del RNA para la realización de los *arrays* de expresión de miRNAs se evaluó empleando Agilent Bioanalyzer 6000 (Agilent Technologies).

Inicialmente se realizó un *array* de expresión de miRNAs mediante el GeneChip miRNA 4.0 *arrays* (plataforma Affymetrix) siguiendo el protocolo del fabricante (Servicio de *Arrays*, IIS La Fe). Este *array* contiene sondas para la detección de 2.578 miRNAs maduros y 1.908 precursores de miRNAs (pre-miRNAs). En él se incluyeron muestras de 9 pacientes (3 con MCA VD, 3 con MCA VI y 3 con MCA biV) y 6 controles pareados por edad y sexo. El análisis de los resultados fue analizado con las herramientas bioinformáticas habituales (*Lasso*, *Random Forest* y *Extreme Gradient Boosting*).

A continuación, se seleccionaron aquellos miRNAs que en los modelos estadísticos habían mostrado diferencias significativas entre los dos grupos clínicos, con dianas potencialmente implicadas en las vías de la fisiopatología de la MCA y trabajos publicados previamente que abalaran la posibilidad de ser detectados por la técnica escogida

para la validación (qRT-PCR). Para ello se consultaron las bases de datos disponibles miRbase.org, targetscan.org, mirwalk 2.0 y Pubmed.

En la fase de validación los miRNAs maduros y los precursores elegidos se cuantificaron por qRT-PCR en todos los plasmas recogidos utilizando el kit miRCURY LNA Universal RT microRNA PCR (Exigon, Vedbaek, Denmark) y el instrumento Light Cyclor 480 II (Roche Applied Science, Penzberg, Germany) siguiendo las instrucciones del fabricante.

3.7 Análisis estadístico

Las variables discretas se representan como porcentajes. Se contrastó la presencia o ausencia de una distribución normal para las variables continuas mediante el test de *Kolmogorov-Smirnoff*. Las variables normales se presentan como media y desviación estándar, salvo en el caso de los niveles de expresión de miRNAs en los que se usa el error estándar de la media como medida de dispersión.

Las variables discretas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado entre los distintos grupos clínicos y el test exacto de *Fisher* para variables cualitativas con al menos un valor observado <5 . Las variables continuas normales se compararon mediante la prueba *t* de *Student* o el test de ANOVA, según correspondiera por el número de grupos analizados. Cuando el test de ANOVA detectó diferencias

significativas entre las medias, se aplicó el test de *Bonferroni*, *Scheffe* y *Tukey* para establecer qué grupos presentaban diferencias estadísticamente significativas entre sí. Las variables continuas no normales se compararon mediante pruebas no paramétricas como la U de *Mann-Whitney* o el test de *Kruskal Wallis*, según correspondiera por el número de grupos analizados.

Cuando fue necesario, se construyó un modelo multivariante de regresión logística que incluyó las variables con diferencias significativas entre los grupos de interés en el análisis univariado (método: introducir).

Para valorar la correlación entre variables continuas se empleó el test de Pearson. Para calcular sensibilidad y especificidad se construyeron curvas de característica operativa del receptor (ROC) y la precisión del test se estimó mediante el área bajo la curva (AUC).

Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el software SPSS (versión 23.0 para Mac, SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Los resultados del *array* de miRNAs se analizaron en el Servicio de Bionformática del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe con tres modelos estadísticos, ampliamente utilizados en este campo, llamados *Lasso*, *Random Forest* y *Extrem Gradient Boosting*, como ya se ha mencionado previamente. Se trata de árboles de decisión en los

que se manipula el conjunto de entrenamiento con estrategias diferentes para mejorar la predicción con regresiones y clasificaciones.

Capítulo 4

RESULTADOS

En primer lugar, expondremos los datos de nuestra serie de pacientes vivos y fallecidos por MSC por MCA para dimensionar la importancia de esta enfermedad en nuestro entorno. A continuación, mostraremos la representación de la afectación de VI en nuestra serie y la base genética de esta enfermedad, con especial interés a las correlaciones genotipo-fenotipo. Seguidamente, detallaremos los resultados de las distintas técnicas que de forma novedosa hemos sondeado en este escenario con el fin de entender mejor cómo se manifiesta esta enfermedad y cómo podríamos mejorar su diagnóstico.

4.1 Variables clínicas

La serie total incluyó 142 hombres y 57 mujeres, con una edad media de 35 ± 14 años. Se incluyeron a los sujetos vivos con MCA y a los fallecidos por MSC por MCA de acuerdo a los criterios de inclusión descritos en el apartado 3.1 de Material y Métodos. La Tabla 4-1 muestra las variables clínicas y epidemiológicas más destacables, desglosando los resultados según si el motivo del estudio fue un caso índice o familiar.

	Cohorte de pa- cientes vivos con MCA (N=102)	Cohorte de pacientes fa- llecidos por MSC por MCA (N=97)	p
Motivo del estudio (N, %)			
Caso índice	21 (21%)	97 (100%)	
Familiar:	81 (79%)		
1º Grado	56 (69%)		
2º Grado	25 (31%)		
Hombre (N, %)	55 (54%)		
Caso índice	16 (76%)	87 (90%)	0.092
Familiar	39 (48%)		
Edad (años)	44 ± 19		
Caso índice	41 ± 15	34 ± 13	0.874
Familiar	44 ± 18		
Síntomas (%)			
Caso índice:			
Dolor torácico	5 (24%)	3 (4%)†	0.012*
Síncope	10 (48%)	2 (3%)†	<0.001*
Palpitaciones	4 (19%)	2 (3%)†	0.02*
Disnea > NYHA II	8 (38%)	ND	-
Familiar:			
Dolor torácico	5 (6%)		
Síncope	7 (9%)		
Palpitaciones	11 (14%)		
Disnea > NYHA II	11 (14%)		

	Cohorte de pa- cientes vivos con MCA (N=102)	Cohorte de pacientes fa- llecidos por MSC por MCA (N=97)	p
Miocarditis previa (%)	6 (6%)		
Caso índice	1 (5%)	ND	-
Familiar	5 (6%)		
Historia de MS familiar en < 40 años/casos con esta in- formación recabada (%)	31/102 (30%)		
Caso índice	2/21 (9%)	6/28(21%)†	0.438
Familiar	29/81 (36%)		
Hipertensión arterial casos +/casos con esta informa- ción recabada (%)	20/100(20%)		
Caso índice	4/20(20%)	6/31(19%)†	1
Familiar	16/80(20%)		
Dislipemia casos +/casos con esta información reca- bada (%)	28/100(28%)		
Caso índice	5/20(25%)	ND	-
Familiar	23/80(29%)		
Diabetes mellitus ca- sos+/casos con esta infor- mación recabada (%)	4/100(4%)		
Caso índice	0	1/30 (3%)†	1
Familiar	4/80(5%)		

	Cohorte de pacientes vivos con MCA (N=102)	Cohorte de pacientes fallecidos por MSC por MCA (N=97)	p
Tratamiento (%)			
Caso índice:			
Betabloqueantes	5 (24%)	ND	
Amiodarona	2 (9%)	ND	
Sotalol	7 (33%)	ND	
IECAs	9 (43%)	ND	
Espironolactona	5 (24%)	ND	
Familiar:			
Betabloqueantes	37 (46%)		0.006‡**
Amiodarona	3 (4%)		0.256‡
Sotalol	10 (12%)		0.015‡**
IECAs	20 (25%)		0.072‡
Espironolactona	7 (9%)		0.043‡**

Tabla 4-1. Características clínicas y epidemiológicas de la población a estudio. ND: no disponible. *Resultados que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos índice y los fallecidos por MSC ($p<0,05$). **Resultados que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos índice vivos y los familiares ($p<0,05$). † Porcentajes que hacen referencia a aquellos casos en los que fue posible obtener la información de los expedientes forenses y de la anamnesis con los familiares de los sujetos fallecidos. ‡ Hace referencia a la comparación de los datos de los casos índice vivos con los familiares

Si desglosamos las dos cohortes interesa destacar que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos fallecidos por MSC por MCA y los casos índice vivos en cuanto a sexo y edad (90% vs 76%, $p=<0.092$; 34 ± 13 vs 41 ± 15 , $p=0.874$) y que los casos índice vivos

presentaron más síntomas (palpitaciones, dolor torácico y síncope) que los sujetos fallecidos.

4.2 Estimaciones de prevalencia, incidencia de MSC y penetrancia de la MCA en nuestro entorno

La población de la provincia de Valencia es de 2540707 habitantes. El área de cobertura sanitaria del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia es de 300000 habitantes. La Unidad de Cardiopatías Familiares y Muerte Súbita ha atendido casos de otras áreas sanitarias de nuestra Comunidad Autónoma y, más raramente, también de otras. Igualmente, el Servicio de Patología Forense del Instituto de Medicina Legal y Forense de Valencia recibe un porcentaje variable de casos de Castellón y Alicante, mientras que otros casos de dichas provincias se remiten al Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses de Barcelona.

Por todo esto, para estimar la prevalencia de MCA en nuestra población se tuvo en cuenta sólo los casos de la cohorte de pacientes con MCA correspondientes al área sanitaria del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia y para el cálculo de la incidencia de MSC por MCA sólo los casos propios del Instituto de Medicina Legal y Forense de Valencia sucedidos en la provincia de Valencia. Así, pudimos estimar que en nuestro entorno, como consulta específica de un

hospital terciario, la prevalencia de MCA es de 7.6 / 100000 habitantes vivos.

Dicho esto, entendemos que la prevalencia real debe ser mayor, no sólo por los muchos casos no diagnosticados sino también porque no podemos descartar que haya pacientes con este diagnóstico de nuestra área sanitaria controlados en otras consultas (como por ejemplo, pacientes estables controlados en consultas ambulatorias del centro de especialidades la mayoría de las veces con un diagnóstico genérico de “miocardiopatía”, pacientes ya portadores de un trasplante cardiaco y controlados en la Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante Cardiaco o aquellos con aseguramiento privado, sin control en nuestra consulta).

Por otra parte, la incidencia de MSC por MCA en la provincia de Valencia ha sido estimada con nuestros datos en 0,9/100000 habitantes/año (Tabla 4-2).

De 2008 a 2016:	Cohorte de pacientes vivos con MCA (N=102)	Cohorte de pacientes fallecidos por MSC por MCA (N=29)
Casos totales	102	29
Población de referencia	300.000	2.540.807
Casos correspondientes a la población de referencia	Área del HUPLF: 23	Provincia de Valencia: 24
	Prevalencia de MCA, al menos: 7.6/100000 habs	Incidencia de MSC por MCA: 0,9/100000 habs/año

Tabla 4-2. Estimaciones de prevalencia de MCA e incidencia de MSC por MCA en nuestro entorno. HUPLF: Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Habs: habitantes; MCA: miocardiopatía arritmogénica; MSC: muerte súbita cardíaca.

Es bien conocido que las miocardiopatías de origen genético muestran una expresividad variable y una penetrancia incompleta. La Tabla 4-3 muestra cómo se comportaron los sujetos de las familias incluidas en este trabajo.

	Cohorte de pacientes vivos con MCA fenotipo positivo (N=61)	Cohorte de pacientes vivos con MCA fenotipo negativo (N=41)	p
Hombres (%)	38 (62%)	17 (41%)	0,039*
Edad (años)	43 ± 17	44 ± 22	0,866
Deporte habitual	19 (31%)	8 (19%)	0,109

Tabla 4-3. Características de los sujetos vivos diagnosticados de MCA con y sin fenotipo estructural de MCA (por técnicas de imagen cardíaca). MCA: miocardiopatía arritmogénica.

Cabe destacar que entre aquellos pacientes vivos con MCA fenotipo positivo el sexo masculino estaba más representado (62% vs 41%, $p=0,039$) y, aunque sin diferencias significativas, se constató una frecuencia mayor en práctica deportiva habitual en este grupo (31% vs 19%, $p=0,109$). No encontramos diferencias en cuanto a la edad entre aquellos pacientes con y sin expresión del fenotipo de MCA (Tabla 4-3)

Los pacientes vivos con MCA fenotipo negativo portaban mutaciones tanto *missense* como radicales (truncamientos, deleciones, afectación del *splicing*) (Figura 4-1) y el abanico de genes implicados fue amplio (Figura 4-2).

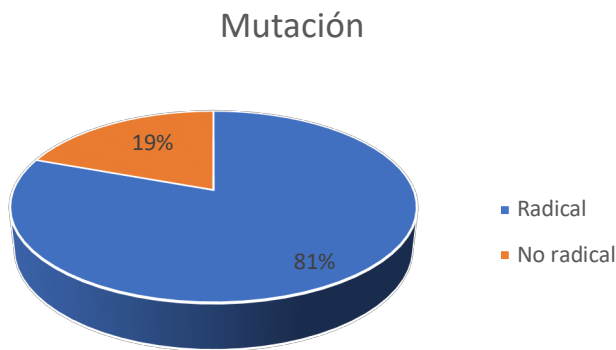


Figura 4-1. Representación del tipo de mutación en los sujetos vivos con MCA fenotipo negativo. Se consideró mutación radical truncamientos por frameshift, afectación del *splicing*, gran deleciones o presencia de codón stop. Un 81% de los pacientes presentaban mutaciones radicales y un 19% mutaciones no radicales.

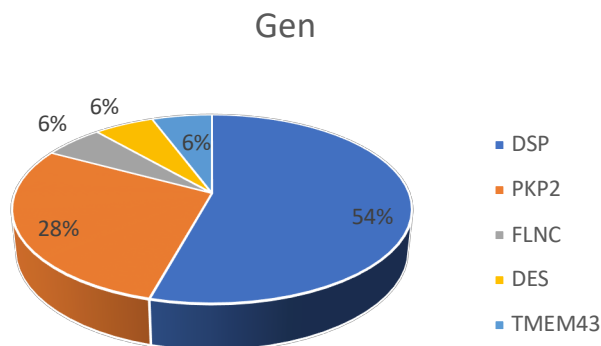


Figura 4-2 Representación de los genes responsables de MCA en los sujetos vivos con MCA fenotipo negativo. 19 sujetos portaban mutaciones en DSP, 10 en PKP2, 2 en FLNC, 2 en DES y 2 en TMEM 43. DSP: desmoplaquina; PKP2: placofilina; FLNC: filamina C; DES: desmina; TMEM43: proteína transmembrana 43.

4.3 Afectación estructural en pacientes con MCA y criterios *Task Force 2010*

La afectación estructural de uno o los dos ventrículos se estableció con ecocardiografía y RM cardíaca en la cohorte de pacientes vivos con MCA y con el estudio macroscópico e histológico del corazón en la autopsia de los casos de MSC por MCA (Figura 4-3).

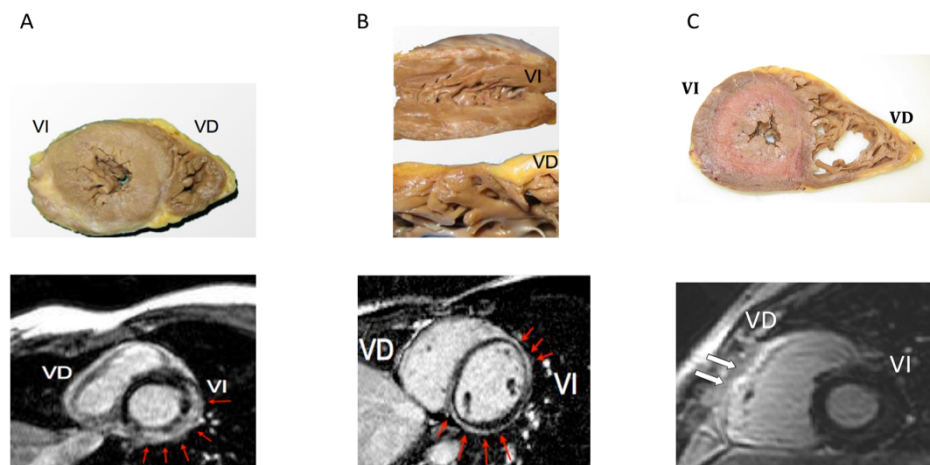


Figura 4-3. Ejemplos de los distintos patrones de afectación estructural en la MCA. A: arriba, fallecido de MSC por MCA izquierda. Abajo, RM cardíaca de sujeto vivo diagnosticado de MCA izquierda que muestra extensa fibrosis subepicárdica e intramiocárdica (flechas rojas), portador de la mutación. B: arriba, fallecido de MSC por MCA biV. Abajo, RM cardíaca de sujeto vivo diagnosticado de MCA biV que muestra RTG subepicárdico a nivel de la cara inferolateral y anterior del VI (flechas rojas), portador de la mutación. C: arriba, fallecido de MSC por MCA derecha. Abajo, RM cardíaca de sujeto vivo diagnosticado de MCA derecha que muestra fibrosis a nivel del VD (flechas blancas). BiV: biventricular, MCA: miocardiopatía arritmogénica, RM: resonancia magnética, VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo.

A continuación, la Tabla 4-4 muestra la distribución de la afectación ventricular en todos los casos así como la presencia de criterios *Task Force* en la cohorte de pacientes vivos con MCA. Se definió MCA VD aquella afectación pura del VD o con predominancia derecha, MCA VI aquella afectación pura del VI o con predominancia izquierda, MCA biV aquella con afectación equilibrada de ambos ventrículos, MCA indeterminada aquella en la que no se consiguió evidenciar afectación estructural ni del VI ni del VD por técnicas de imagen (ecocardiografía y RM cardíaca) y, sin embargo, presentaban afectación eléctrica y

cumplían los criterios anteriormente expuestos en el apartado 4.1 (por ejemplo, la madre de dos fallecidos por MCA tiene un diagnóstico de MCA definitiva, por ser portadora de una mutación en PKP2 y presentar ondas T negativas de V1 a V4 con ecocardiograma y RM cardíaca dentro de la normalidad), siendo los MCA portadores aquellos sujetos que presentaban mutaciones en genes responsables de MCA sin afectación eléctrica ni estructural. La Figura 4-3 muestra imágenes de los tres tipos de afectación ventricular tanto en pacientes MCA vivos como fallecidos por MSC.

Serie total (N=199)	Cohorte de pacientes vivos con MCA (N=102)	Cohorte de pacientes fallecidos por MSC por MCA (N=97)	p
MCA VD (N=22) CI:17 Familiares: 5	9: hombres (%): 78% (CI 100%) edad media (años): 41±15 (CI 50±19) media de criterios mayores: 1,8 media de criterios menores: 0,5 % de MCA definitiva: 67% % de MCA límite: 22% % de MCA posible: 11%	13: hombres (%): 85% edad media (años):29±9	0,550 (0,574†) 0,031* (0,006†*)
MCA biV (N=57) CI:49 Familiares: 8	19: hombres (%): 68% (CI 73%) edad media (años): 43±14 (CI 40±15) media de criterios mayores: 1,5 media de criterios menores: 1,3 % de MCA definitiva: 95% % de MCA posible: 5%	38: hombres (%): 87% edad media (años):33±12	0,097 (0,247†) 0,009* (0,137†)

Serie total (N=199)	Cohorte de pacientes vivos con MCA (N=102)	Cohorte de pacientes fallecidos por MSC por MCA (N=97)	p
<p>33: hombres (%): 56% (CI 67%) edad media (años): 44±18 (CI 36±11) media de criterios mayores: 1,2 media de criterios menores: 1,1 % de MCA definitiva: 51% % de MCA límite: 27% % de MCA posible: 21%</p> <p>MCA VI (N=79) CI:52 Familiares:27</p>		<p>46: hombres (%):93% edad media (años):35±14</p>	<p><0,001* (0,069†) 0,024* (0,639†)</p>

Serie total (N=199)	Cohorte de pacientes vivos con MCA (N=102)	Cohorte de pacientes fallecidos por MSC por MCA (N=97)	p
MCA indeterminada (N=14) CI:0 Familiares: 14	14: hombres (%): 43% edad media (años): 53±23 media de criterios mayores: 1,2 media de criterios menores: 0,7 % de MCA definitiva: 21% % de MCA límite: 79%		
MCA portadores (N=27) CI:0 Familiares:27	27: hombres (%): 41% edad media (años): 39±20 media de criterios mayores:1 media de criterios menores: 0 % de MCA posible: 100%		

Tabla 4-4. Características de los pacientes vivos diagnosticados de MCA y de los sujetos fallecidos de MSC por MCA atendiendo a su patrón de afectación estructural. Cabe destacar que al comparar dos a dos los diferentes patrones de afectación ventricular en la serie de pacientes vivos no existieron diferencias significativas para edad y sexo: VI vs bIV (edad p=0,326, sexo p=0,724), VI vs VD (edad p= 0,261, sexo p=0,995), bIV vs VD (edad p=0,631, sexo p=0,805). bIV: Biventricular; CI: casos índice; MCA: miocardiopatía arritmogénica; MSC: muerte súbita cardíaca; RTG: realce tardío de gadolinio; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo. *Resultados que mostraron diferencias estadísticamente significativas (p<0,05). † Hace referencia a la comparación de los datos de los casos índice vivos con los fallecidos..

Los pacientes fallecidos por MSC por MCA con afectación VI eran más jóvenes y con mayor frecuencia varones ($p < 0,05$) que la cohorte de pacientes vivos, sin embargo estas diferencias no se observaron al comparar los casos índice vivos con los fallecidos.

En general, se cumple que para todos los tipos de afectación estructural (VD, VI o biV) los fallecidos por MSC fueron más jóvenes que los pacientes vivos diagnosticados en vida (siempre con diferencias estadísticamente significativas al comparar la cohorte global de vivos con los fallecidos, y tan solo en los VD al comparar los casos índice vivos con los fallecidos). Además, el sexo masculino predominó en el grupo de fallecidos en comparación con los pacientes vivos en cada tipo de afectación ventricular (aunque no siempre con diferencias significativas, probablemente por el reducido tamaño muestral y con la salvedad de los VD al comparar los casos índice con los fallecidos).

Al comparar dos a dos los distintos tipos de afectación ventricular en la serie de vivos no hubo diferencias significativas en cuanto a edad y sexo ($p > 0,05$ para edad y sexo en MCA VI vs MCA biV, MCA VI vs MCA VD y MCA biV vs MCA VD, no se valoró el grupo de MCA indeterminada por su escasa representación, Tabla 4-4).

De acuerdo con lo comentado en la Tabla 4-3, al comparar por separado el grupo de pacientes vivos con MCA sin afectación estructural y el de pacientes vivos con MCA portadores (que juntos conformaban la cohorte de vivos con MCA fenotipo negativo) con los grupos que sí presentaron afectación estructural (cohorte fenotipo positivo) observamos que hubo menos representación masculina en ambos (basados en la Tabla 4-3 y Tabla 4-4, 43% vs 62% $p=0,183$ y 41% vs 62% $p=0,061$, respectivamente). Al realizar estas mismas comparaciones para la edad observamos que las edades sí divergieron con respecto a la cohorte de pacientes con MCA fenotipo positivo, siendo mayor en pacientes MCA sin afectación estructural y menor en el grupo de pacientes MCA portadores (basados en la Tabla 4-3 y Tabla 4-4, 53 ± 23 vs 43 ± 17 $p=0,077$ y 39 ± 20 vs 43 ± 17 $p=0,336$, respectivamente)

De forma más pormenorizada, la Tabla 4-5 presenta los detalles de la afectación estructural y funcional de ambos ventrículos incluyendo, entre otros, los parámetros representados en los criterios *Task Force* 2010 para los pacientes de la cohorte de pacientes vivos con MCA, atendiendo al motivo de valoración inicial (índice vs familiar) así como al patrón de afectación ventricular.

	Datos por ecocardiografía	Datos por RM cardíaca
Casos índice (N=21)	<p>FEVI<55%: 63%</p> <p>DTDVI medio (mm): 54±7</p> <p>DTDVI>55mm: 37%</p> <p>Alt. segmentarias VI: 25%</p> <p>FEVD deprimida: 48%</p> <p>VD basal>40 mm: 58%</p> <p>Alt. segmentarias VD:10%</p>	<p>FEVI media: 48±10%</p> <p>FEVI<55%: 73%</p> <p>VTDVDIi medio(ml/m²): 93±30</p> <p>VTDVDIi >98 ml/m²: 29%</p> <p>Alt. segmentarias VI: 67%</p> <p>FEVD media: 39±13%</p> <p>FEVD <45%: 67%</p> <p>VTDVDI medio (ml/m²): 97±40</p> <p>VTDVDI >100ml/m²: 36%</p> <p>Alt. segmentarias VD:67%</p>

	Datos por ecocardiografía	Datos por RM cardíaca
Familiares: Con afectación estructural (N=40)	FEVI<55%:19% DTDVI medio (mm): 50±6 DTDVI>55mm: 6% Alt. segmentarias VI: 20% FEVD deprimida: 10% VD basal>40 mm: 9% Alt. segmentarias VD: 8%	FEVI media: 59±11% FEVI<55%: 26% VTDVli medio(ml/m2): 79±19 VTDVli >98ml/m2:18% Alt. segmentarias VI: 29% FEVD media: 53±9% FEVD <45%: 15% VTDVDi medio(ml/m2): 72±18 VTDVDi >100 ml/m2: 15% Alt. segmentarias VD: 32%
Sin afectación estructural (N=41)	FEVI<55%:0% DTDVI medio (mm): 45±5 DTDVI>55mm:0% Alt. segmentarias VI: 0% FEVD deprimida: 0 % VD basal>40 mm: 0% Alt. segmentarias VD:0%	FEVI media: 67±8% FEVI<55%: 0% VTDVli medio(ml/m2): 72±15 VTDVli >98ml/m2:0% Alt. segmentarias VI:0% FEVD media: 60±8% FEVD <45%: 0% VTDVDi medio(ml/m2): 68±17 VTDVDi >100 ml/m2: 0% Alt. segmentarias VD: 0%

	Datos por ecocardiografía	Datos por RM cardíaca
Casos índice + familiares con afectación estructural:	MCA VD (N=9)	FEVI media: 61±8% FEVI<55%: 0% VTDVli medio(ml/m2): 71±18 VTDVli >98ml/m2: 0% Alt. segmentarias VI: 0% FEVD media: 38±7% FEVD <45%: 87% VTDVDi medio(ml/m2): 89±29 VTDVDi >100ml/m2: 50% Alt. segmentarias VD: 87%
	MCA VI (N=33)	FEVI media: 58±11% FEVI<55%: 37% VTDVli medio(ml/m2): 82±23 VTDVli >98ml/m2: 26% Alt. segmentarias VI: 37% FEVD media: 56±8% FEVD <45%: 7% VTDVDi medio(ml/m2): 71±13 VTDVDi >100ml/m2: 4% Alt. segmentarias VD: 15%

	Datos por ecocardiografía	Datos por RM cardíaca
MCA biV (N=19)	FEVI<55%: 62% DTDVI medio (mm): 56±5 DTDVI>55mm:44% Alt. segmentarias VI: 35% FEVD deprimida: 44% VD basal>40 mm: 62% Alt. segmentarias VD: 18%	FEVI media: 49±13% FEVI<55%: 71% VTDVli medio(ml/m2): 95±25 VTDVli >98ml/m2:23% Alt. segmentarias VI: 50% FEVD media: 42±14% FEVD <45%: 43% VTDVDi medio(ml/m2): 95±49 VTDVDi >100ml/m2: 38% Alt. segmentarias VD:71%

Tabla 4-5. Detalles de la afectación estructural y funcional evaluado mediante RM cardíaca y ecocardiografía en la cohorte de sujetos vivos diagnosticados de MCA. La apreciación de FEVD deprimida se basó en una estimación visual y por TAPSE y/o S'. Las alteraciones segmentarias de la contractilidad se identificaron de forma cualitativa y como variable binaria por los observadores experimentados. Alt segmentarias VD: alteraciones segmentarias del ventrículo derecho; Alt segmentarias VI: alteraciones segmentarias del ventrículo izquierdo; biV: Biventricular; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VTDVDi: volumen telediastólico del ventrículo derecho indexado; VTDVli: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo indexado.

A continuación, la Figura 4-4 representa de manera esquemática la distribución de los criterios *Task Force* atendiendo al motivo inicial de valoración en la unidad y la presencia o no de mutaciones en genes responsables de MCA.

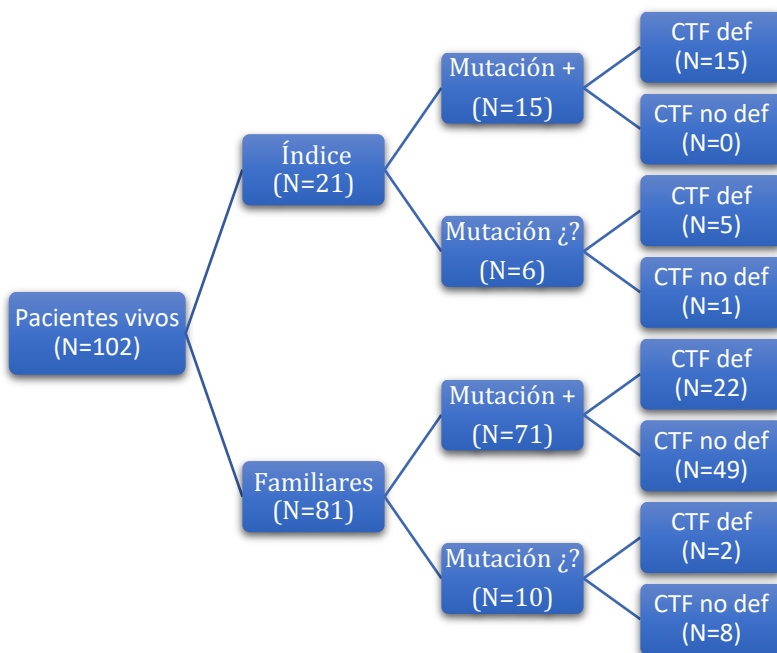


Figura 4-4. Representación esquemática de la distribución de los criterios *Task Force* atendiendo al motivo inicial de valoración en la unidad y la identificación o no de mutaciones en genes responsables de MCA. Mutación +: se identificó mutación patogénica /probablemente patogénica relacionada con el fenotipo de MCA. Mutación ¿?: no se identificó mutación relacionada con el fenotipo de MCA. CTF def: Criterios *Task Force* de MCA definitiva. CTF no def: Criterios *Task Force* de MCA límite o posible. CTF: Criterios *Task Force* 2010.

De forma pormenorizada de nuevo, la Tabla 4-6 y la Figura 4-5 presentan los detalles de la afectación estructural de ambos ventrículos para los pacientes de la cohorte de fallecidos por MSC por MCA.

Datos del estudio macroscópico	Datos del estudio histológico en el VI	Datos del estudio histológico en el VD
Peso cardíaco (g): 452±86	Predominio adiposo (%): 8	Predominio adiposo (%): 25
Peso cardíaco aumentado (%): 67	Predominio fibroso (%): 16	Predominio fibroso (%): 8
Grosor máximo VI (mm): 13±2	Predominio fibroadiposo (%): 32	Predominio fibroadiposo (%): 21
Grosor máximo VD (mm): 4±1	Infiltrados inflamatorios (%): 79	Infiltrados inflamatorios (%): 48

Tabla 4-6. Datos macroscópicos e histológicos de la cohorte de pacientes fallecidos por MSC por MCA (N=97). Se estimó que el peso cardíaco estaba aumentado si excedía el rango estimado por normal en los normogramas disponibles en el Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Valencia. La apreciación del predominio adiposo, fibroso y fibroadiposo se basó en la estimación cualitativa del observador experimentado. Se estimó que los infiltrados inflamatorios eran relevantes si superaban 3 focos. VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo.

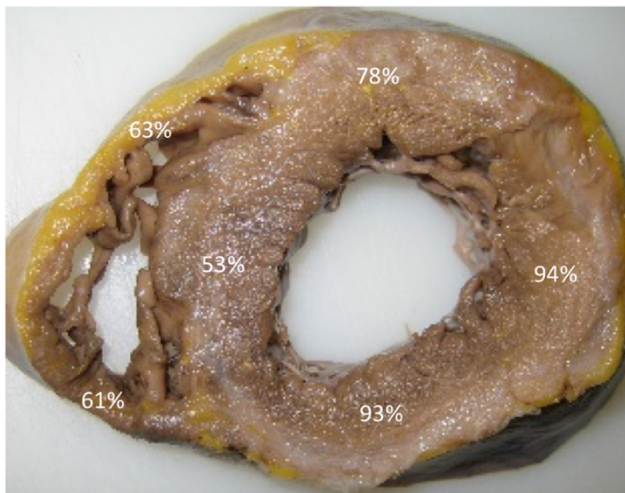


Figura 4-5. Distribución de la afectación por MCA en las distintas paredes del VI y del VD en los sujetos fallecidos de MSC. Las regiones más afectadas a nivel del VI fueron la lateral e inferior (94% y 93% respectivamente), mientras que a nivel del VD no hubo grandes diferencias topográficas.

4.4 Estudio genético y correlación genotipo-fenotipo en MCA

En los casos en los que fue posible realizar estudio genético en los casos índice éste se realizó por metodología Sanger en un (55%) y con ultrasecuenciación en un (43%). En los casos en los que no se dispuso de material biológico del que obtener ADN de calidad y cantidad suficiente y en aquellos donde no se consiguió consentimiento informado del caso índice (si estaba vivo) o de los familiares (si éste había fallecido), no se realizó estudio genético. Cuando el estudio genético realizado en el caso índice consiguió identificar una mutación responsable se ofreció su estudio a los familiares en riesgo siguiendo un esquema en cascada. En presencia de variantes inciertas (VUS) en el caso índice, sólo realizamos estudio genético familiar en cascada para esa variante si el estudio cardiológico había identificado a otros familiares con el fenotipo estructural de MCA, con el fin de poder evaluar la cosegregación de la misma. La Tabla 4-7 muestra los resultados de los estudios genéticos realizados atendiendo a la variedad de afectación ventricular de la MCA. Adicionalmente, el Anexo 1 muestra detalladamente todas las mutaciones identificadas en esta serie. Finalmente, la Tabla 4-8 hace referencia a los estados genéticos complejos donde se identificaron dos o más mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas en genes relacionados con la MCA o VUS.

	Cohorte de pacientes vivos con MCA (N=102)	Cohorte de pacientes fallecidos por MSC por MCA (N=97)	p
Serie total	<p>Estudio genético realizado en %: 90</p> <p>Estudio genético concluyente y estudio familiar compatible (% respecto a los estudios realizados): 92</p> <p>Mutación radical (%): 77</p> <p>Más de una mutación VP y VPP (%): 5</p> <p>VUS adicionales en genes responsables MCA(%): 18</p> <p>VUS adicionales en genes no responsables MCA(%): 10</p>	<p>Estudio genético realizado en %: 61</p> <p>Estudio genético concluyente y estudio familiar compatible (% respecto a los estudios realizados): 42</p> <p>Mutación radical (%): 35</p> <p>Más de una mutación VP y VPP (%): 2</p> <p>VUS adicionales en genes responsables MCA(%): 8</p> <p>VUS adicionales en genes no responsables MCA(%): 7</p>	
MCA VD (N=11)	<p>Total mutaciones VP/VPP frente al total de estudios genéticos concluyentes:</p> <p>PKP2 3 (50%)</p> <p>DSP 2 (33%)</p> <p>SCN5A 1 (17%)</p> <p>Casos Índice:</p> <p>PKP2 1 (100%)</p> <p>Familiares:</p> <p>PKP2 2 (40%)</p> <p>DSP 2 (40%)</p> <p>SCN5A 1 (20%)</p>	<p>PKP2: 4(100%)</p>	NA

	Cohorte de pacientes vivos con MCA (N=102)	Cohorte de pacientes fallecidos por MSC por MCA (N=97)	p
MCA biV (N=29)	<p>Total mutaciones VP/VPP frente al total de estudios genéticos concluyentes:</p> <p>DSP: 12 (70%) DSG2: 2 (12%) TMEM43: 2 (12%) PKP2: 1 (6%)</p> <p>Casos Índice: DSP: 6 (67%) DSG2: 2 (22%) PKP2: 1 (11%)</p> <p>Familiares: DSP: 6 (75%) TMEM43: 2 (25%)</p>	<p>DSP: 7 (50%) PKP2: 3 (21%) TMEM43: 1 (7%) LMNA: 1 (7%) TTN: 1 (7%) DES: 1 (7%)</p>	0.669 (DSP) 1 (PKP2)
MCA VI (N=46)	<p>Total mutaciones VP/VPP frente al total de estudios genéticos concluyentes:</p> <p>DSP: 21 (75%) DES: 3 (11%) PKP2: 1 (3%) FLNC: 1 (3%) PLN: 1 (3%)</p> <p>Casos Índice: DSP: 4 (80%) PLN: 1 (20%)</p> <p>Familiares: DSP: 17 (77%) DES: 3 (14%) PKP2: 1 (4%)</p>	<p>FLNC 11 (58%) DSP 4 (21%) DES 3 (16%) TTN 1 (5%)</p>	0.028*(DSP)

	Cohorte de pacientes vivos con MCA (N=102)	Cohorte de pacientes fallecidos por MSC por MCA (N=97)	p
MCA indeterminada (N=9)	<p>FAMILIARES con mutaciones VP/VPP frente al total de estudios genéticos concluyentes:</p> <p>DSP: 5 (56%) PKP2: 2 (22%) FLNC: 1 (11%) TMEM43: 1 (11%)</p>		
Portadores (N=26)	<p>FAMILIARES con mutaciones VP/VPP frente al total de estudios genéticos concluyentes:</p> <p>DSP: 14 (54%) PKP2: 8 (31%) DES: 2 (8%) FLNC: 1 (4%) TMEM43: 1 (4%)</p>		

Tabla 4-7. Resultados de los estudios genéticos realizados en las cohortes a estudio. VP: variante patogénica. Tal y como se indica en Material y Métodos, se consideró un estudio concluyente en presencia de variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes potencialmente causantes de MCA. Los valores de p hacen referencia a la comparación entre los casos índice vivos y los fallecidos. NA: no aplicable; VPP: variante probablemente patogénica; VUS: variante de significado incierto. *Resultados que mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$).

Se analizaron los fenotipos asociados a cada gen tanto en la cohorte de pacientes vivos como en la de fallecidos.

De la Tabla 4-7 se desprende que, en general, en los casos índice fallecidos, las mutaciones se identificaron fundamentalmente en FLNC y DSP (11 casos cada uno), seguidos de PKP2 (7 casos) y DES (4 casos), con importantes diferencias en cuanto a la probabilidad de afectación del VI (mucho mayor en presencia de mutaciones en FLNC y DSP). Otros genes se encontraron representados de una forma minoritaria.

En la cohorte de pacientes vivos con MCA, el gen que con más frecuencia presentaba mutaciones fue DSP con 54 sujetos afectados, siendo el mayor responsable en las formas con afectación del VI mientras que PKP2 fue el predominante en las formas VD (Tabla 4-7, Figura 4-6).

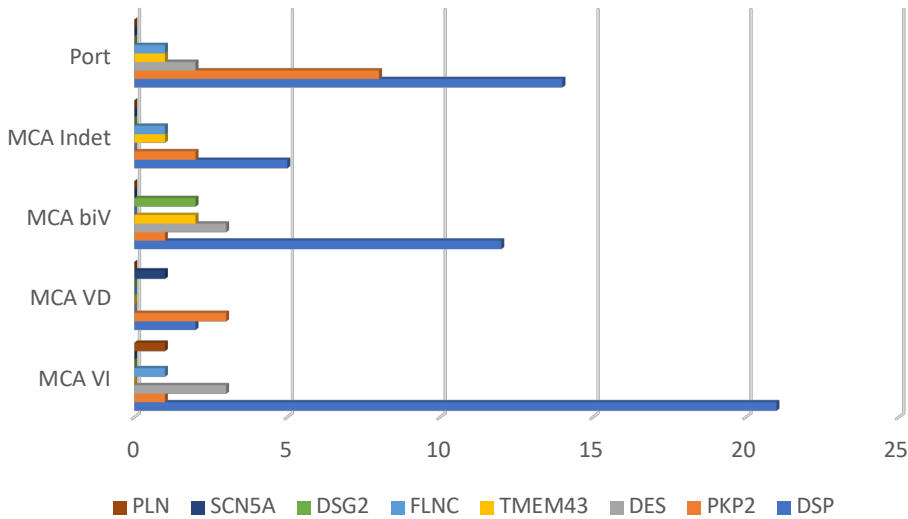


Figura 4-6. Distribución de mutaciones en genes responsables de MCA en la cohorte de sujetos vivos atendiendo al patrón de afectación ventricular. DSP fue el gen más afectado con 54 casos, PKP2 en segundo lugar con 15, seguido por DES con 5, TMEM43 con 4, FLNC con 3, DSG2 con 2 y SCN5A y PLN con 1 caso cada uno. MCA biV: miocardiopatía arritmogénica biventricular; MCA Indet: miocardiopatía arritmogénica indeterminada; MCA VD: miocardiopatía arritmogénica derecha; MCA VI: miocardiopatía arritmogénica izquierda; Port: portador.

	Cohorte de pacientes vivos con MCA (N=102)	Cohorte de pacientes fallecidos por MSC por MCA (N=97)
MCA VD (N) 2 VP o VPP (N) 1 VP o VPP+ VUS MCA (N) 1 VP o VPP + VUS no MCA(N)	7 EG hechos PKP2+DSG2: 1 PKP2+DSG2 (VUS): 2	8 EG hechos PKP2+DSG2 (VUS): 1
MCA VI (N) 2 VP o VPP (N) 1 VP o VPP+ VUS MCA (N) 1 VP o VPP + VUS no MCA (N)	29 EG hechos DSP+DSP: 1 DSP+SCN5A(VUS):1 DSP+DSP(VUS): 2 DSP+DSC2 (VUS): 1 DSP+MYBPC3: 2 DSP+ MYH6+RYR2: 1 PKP2+DMD: 1	30 EG hechos DES+DSP (VUS): 1 FLNC+RYR2 (VUS): 1 DES+ MYH6 (VUS): 1

	Cohorte de pacientes vivos con MCA (N=102)	Cohorte de pacientes fallecidos por MSC por MCA (N=97)
MCA biV (N)	19 EG hechos	20 EG hechos
2 VP o VPP (N)	DSP+DSP :1 DSG2+DSG2:1	DSP+TTN :1
1 VP o VPP+ VUS MCA (N)	DSP+DSC2 (VUS): 1 DSG2+ DSP (VUS): 1 PKP2+DSG2 (VUS): 1	PKP2+DSG2(VUS):1 DSP+DSP (VUS): 1
1 VP o VPP + VUS no MCA (N)		PKP2+DMD (VUS): 1
MCA indeterminada (N)	10 EG hechos	0 EG hechos
2 VP o VPP 1 VP o VPP+ VUS MCA 1 VP o VPP + VUS no MCA		

	Cohorte de pacientes vivos con MCA (N=102)	Cohorte de pacientes fallecidos por MSC por MCA (N=97)
Portadores (N)	27 EG hechos	0 EG hechos
2 VP o VPP	-	-
1 VP o VPP+ VUS MCA	DSP+DSC2 (VUS): 1 PKP2+ DSG2 (VUS): 1 DSP+SCN5A (VUS): 1	
1 VP o VPP + VUS no MCA	DSP+MYBPC3: 1 DES+MYH6: 1	

Tabla 4-8. Estados genéticos complejos (portadores de 2 mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas en genes causantes de MCA) y otras circunstancias, como los portadores de 1 mutación patogénica o probablemente patogénica de MCA y VUS en genes responsables de MCA y portadores de 1 mutación patogénica o probablemente patogénica de MCA y VUS en genes no responsables de MCA. DES: desmina; DMD: distrofina; DSC2: desmocolina 2; DSG2: desmogleína 2; DSP: desmoplaquina; EG: estudio genético; SCN5A: subunidadl alfa del canal del sodio voltaje dependiente; VP: variante patogénica; VPP: variante probablemente patogénica; VUS: variante de significado incierto; MCA: miocardiopatía arritmogénica; MYBPC3: proteína C cardiaca de unión a la miosina; MYH6: cadena pesada de la miosina; TTN: titina; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; biV: biventricular.

Si bien no hubo diferencias de sexo entre los sujetos vivos con o sin más de un *hit* en genes de MCA, sí pudimos observar que los pacientes vivos con MCA portadores de dos variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes de MCA mostraban una tendencia

clara a ser más jóvenes que aquellos en los que no se identificaron estados genéticos complejos. Asimismo, estos pacientes se encontraban significativamente más sintomáticos, presentaban más dolor torácico y más síncope y con mayor frecuencia cumplían criterios *Task Force* definitivos para MCA. Si ampliamos el grupo desfavorable para incluir también a sujetos con una variante patogénica o probablemente patogénica y variantes inciertas en genes de MCA la tendencia identificada para una mayor incidencia de exitus en el grupo de interés pasaron a alcanzar significación estadística. Encontramos una tendencia no significativa a presentar más antecedentes de miocarditis y no identificamos diferencias relevantes en cuanto a la presencia de palpitaciones o disnea NYHA 2 o superior entre los sujetos con uno o más de un *hit* en genes de MCA (Tabla 4-9).

	Cohorte de pacientes vivos con MCA y EG hecho con más de 1 <i>hit</i> en genes MCA	Cohorte de pacientes vivos con MCA y EG hecho con 1 <i>hit</i> en genes MCA	p
Edad (años)	A: 26±11 B: 40±19	A: 42±18 B: 43±18	A: 0.072 B: 0.640
Hombres (N, %)	A: 2 (50%) B: 9 (64%)	A: 48 (56%) B: 42 (54%)	A:0.595(1.00)* B:0.499(0.569)*
Asintomático (N,%)	A: 0 (0%) B: 5 (36%)	A: 54 (62%) B: 49 (64%)	A: 0.013(0.025)* B: 0.05 (0.075)*

	Cohorte de pacientes vivos con MCA y EG hecho con más de 1 hit en genes MCA	Cohorte de pacientes vivos con MCA y EG hecho con 1 hit en genes MCA	p
Dolor torácico (N,%)	A: 2 (50%) B: 3 (21%)	A: 5 (6%) B: 4 (5%)	A:0.001(0.029)* B:0.036(0.071)*
Miocarditis (N,%)	A: 1 (25%) B: 1 (7%)	A: 5 (6%) B: 5 (6%)	A:0.129(0.242)* B:0.928(1.00)*
Palpitaciones (N,%)	A: 1 (25%) B: 1 (7%)	A: 10 (11%) B: 10 (13%)	A: 0.418(0.408)* B:0.537(1.00)*
Síncope (N,%)	A: 3 (75%) B: 8 (57%)	A: 10 (11%) B: 5 (6%)	A:<0.001 (0.009)* B:<0.001 (<0.001)*
Disnea II o superior (N,%)	A: 1 (25%) B: 1 (7%)	A: 17 (19%) B: 17 (22%)	A: 0.789(1.00)* B:0.197(0.287)*
CTF definitivo (N,%)	A: 4 (100%) B: 11 (79%)	A: 36 (42%) B: 29 (38%)	A:0.021(0.034)* B:0.05(0.007)*
Exitus (N,%)	A: 1 (25%) B: 3 (21%)	A: 4 (5%) B: 2 (3%)	A:0.080(0.205)* B:0.004(0.025)*

Tabla 4-9:. Comparación entre los grupos con más de un hit en genes de MCA y aquellos con sólo uno. Los datos y el análisis comparativo se muestra en A atendiendo a la presencia de al menos 2 VP o VPP (estado genético complejo) vs el resto (N=4 y N=87, respectivamente) y en B atendiendo a la presencia de 1 VP o VPP más otra VP o VPP o una VUS en genes de MCA vs el resto (N=14 y N=77, respectivamente). EG: estudio genético; MCA: miocardiopatía arritmogénica; VP: variante patogénica; VPP: variante probablemente patogénica. *Test exacto de Fisher.

Escasas experiencias en la literatura han asociado el fenotipo de MCA a la hipertrabeculación en presencia de mutaciones radicales en DSP (156). Por este motivo, valoramos en nuestra serie la presencia de hipertrabeculación cumpliendo o no criterios de no compactación (criterios de Jenni para la ecocardiografía y de Petersen para la RM cardíaca) (157) en relación a la presencia de mutaciones radicales, especialmente en DSP (Tabla 4-10). Ni la presencia de mutaciones dobles ni de mutaciones radicales se asoció significativamente al fenotipo de hipertrabeculación que acompañaba al de MCA ($p=0,699$ y $p=0,655$, respectivamente).

	Serie total (N=199)	Cohorte de pacientes vivos con MCA (N=102)	Cohorte de pacientes fallecidos por MSC por MCA (N=97)
Hipertrabeculación	16 De ellos presentan: mutación radical (%): 94% (15) mutación doble (%): 6%(1)	11 (11%): Hipertrabeculación (%): 8% (8) No compactación (%): 3% (3)	5 (5%): Hipertrabeculación (%): 2% (2) No compactación (%):3% (3)

Tabla 4-10. Presencia de hipertrabeculación y características del resultado genético. La hipertrabeculación fue un diagnóstico subjetivo del observador sin que llegara a cumplir los criterios establecidos para no compactación, bien por ecocardiografía o por RM cardíaca. En el caso de los fallecidos, en ausencia de criterios establecidos postmortem, se extrapolaron los de Petersen. MCA: miocardiopatía arritmogénica; MSC: muerte súbita cardíaca.

4.5 Nuevas aportaciones de la RM cardiaca

4.5.1 Realce tardío de gadolinio

Aunque el RTG no se considera criterio para el diagnóstico de MCA, distintas publicaciones avalan su utilidad en la afectación del VI(158)(86)(159). No se analizó en el VD dado el escaso espesor de pared de este ventrículo. La Tabla 4-11 muestra las características de la presencia y localización del RTG en la afectación del VI. La zona más afectada por RM cardíaca fue la región inferior (69%) seguida de la lateral (50%), inferolateral (43%), la región septal (35%) y en último lugar, la cara anterior (26%)

Fibrosis (%)	RM realizada en 51 pacientes vivos con MCA fenotipo positivo (N= 8 MCA VD, N= 14 MCA biV y N= 29 MCA VI)
RTG Presente, N(%):	46 (90%)
RTG del VI, N (%): Localización:	
Inferior	32 (69%)
Anterior	12 (26%)
Septal	16 (35%)
Lateral	23 (50%)
Inferolateral	20(43%)
Patrón, N (%):	
Subepicárdico	31 (67%)
Intramiocárdico	7 (15%)
Transmural	3 (6%)
Subendocárdico	1 (2%)
No descrito	4 (9%)

Tabla 4-11. Distribución y patrón de afectación del RTG en pacientes vivos diagnosticados de MCA. biV: biventricular; MCA: miocardiopatía arritmogénica; RTG: realce tardío de gadolinio; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Tomando como referencia la representación utilizada en la localización topográfica de la afectación por MCA en la autopsia de la

cohorte de fallecidos por MS por MCA (Figura 4-5), a continuación se muestra una figura similar con la topografía de la localización de la afectación del VI por RTG en la cohorte de pacientes vivos con MCA con fenotipo estructural positivo (Figura 4-7).

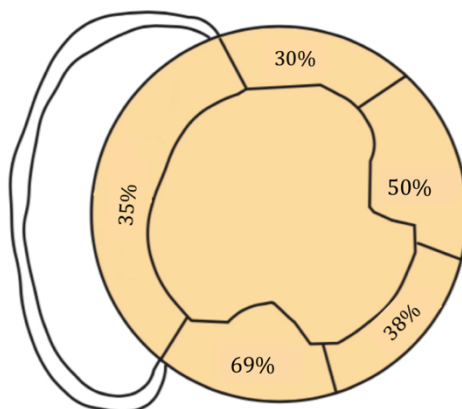


Figura 4-7. Distribución de la localización del RTG a nivel del VI en los sujetos vivos con MCA. La región más afectada fue la inferior (69%), seguido de la lateral (50%). MCA: miocardiopatía arritmogénica; RTG: realce tardío de gadolinio; VI: ventrículo izquierdo. Imagen modificada de San Roman et al, 2009, (243).

El interés creciente con el RTG para estimar el riesgo arritmico en otras cardiopatías (como la miocardiopatía dilatada y la miocardiopatía hipertrófica) (160)(161) motivó que analizáramos la correlación de la presencia de fibrosis (sustrato arritmico) con la carga arritmica (número de EVs en holter de 24h) y la FEVI en pacientes con MCA con afectación del VI (MCA VI y MCA biV) en aquellos sujetos en los

que se disponía del software reportCARD para poder cuantificar el porcentaje de fibrosis.

Se incluyeron 24 pacientes con MCA con afectación del VI cuyos resultados se muestran en la Tabla 4-12.

	Pacientes con MCA VI (N=19)	Pacientes con MCA biV (n=5)	Total n=24
Edad (años)	40±19	43±11	41±18
Hombres (N)	11 (58%)	3 (60%)	14 (58%)
EV (nº/24h)	1.232±1.952	4.906±7.184	2.048±3.807
FEVI (%)	58±9	53	56,9±10,48
Fibrosis de VI (%)	15,68±13,53	12,69±8,3	15,06±12,52
Fibrosis de VI (g)	12,41±11,6	9,89±5,82	11,82±10,6
Síncope (%)	11,8	25	12,5
NYHA II o superior (%)	29,4	20	25

Tabla 4-12. Características de los pacientes vivos con MCA y afectación del VI (VI y biV) con RMN cardíaca y software reportCARD. biV: Biventricular; EV: extrasístole ventricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MCA: miocardiopatía arritmogénica; RMN: resonancia magnética; VI: ventrículo izquierdo.

En estos mismos pacientes con MCA y afectación del VI, la fibrosis se correlacionó directamente con el número de EV ($r=0,677$, $p=0,002$) e inversamente con la FEVI ($r=-0,683$, $p<0,001$). Del mismo modo, la FEVI se asoció inversamente al número de EV ($r=-0,774$, $p<0,001$)(Figura 4-8).

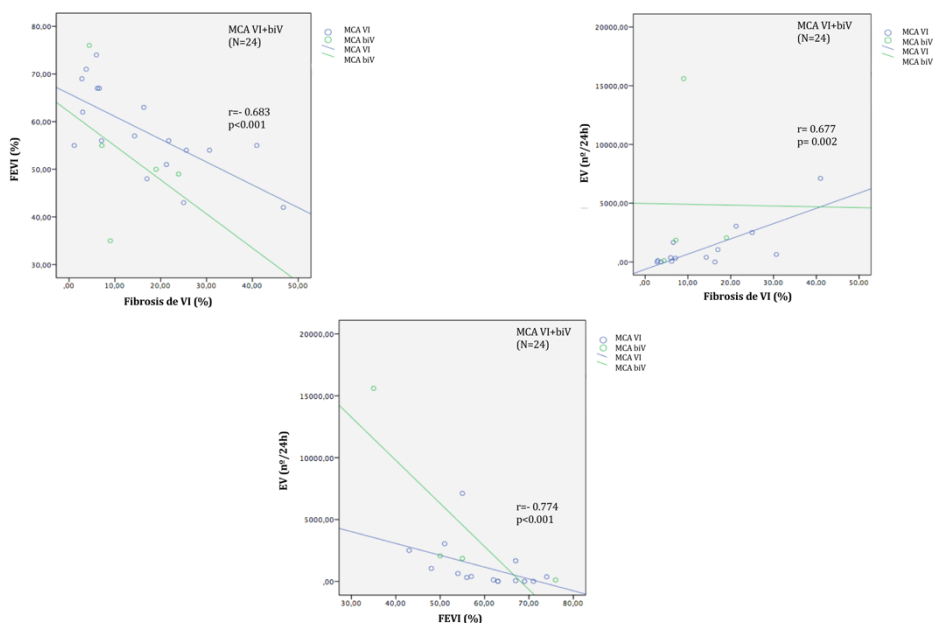


Figura 4-8. Correlación entre fibrosis, carga arritmica y FEVI en pacientes con MCA con afectación del VI (VI y biV) (N=24). EV: extrasístole ventricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MCA biV: miocardiopatía arritmogénica biventricular, MCA VI: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo; MCA VI+ biV: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo y biventricular; MCA VD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho.

4.5.2 *Strain* y disincronía del VI para la identificación de la afectación del VI en pacientes con MCA

Dado que los criterios actuales *Task Force* muestran un bajo rendimiento para el diagnóstico de las formas izquierdas de MCA hemos evaluado de manera exhaustiva el comportamiento del VI mediante RM cardíaca.

Se incluyeron 35 pacientes con MCA con afectación del VI y 23 controles (familiares no portadores de mutación) de quienes pudimos recopilar las secuencias de cine de sus RM cardíacas con calidad suficiente. Sus características demográficas se pueden observar en la Tabla 4-13. Si bien el sexo, la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica y la dislipemia se distribuían de manera homogénea en ambos grupos, los controles eran más mayores y presentaban diabetes con mayor frecuencia que los pacientes ($p<0,05$).

Identificamos una afectación aislada del VI en 22 de los 35 pacientes con MCA presentaron afectación aislada del VI, mientras que 13 exhibieron MCA biV. El diagnóstico definitivo de MCA, según los criterios *Task Force* 2010, se estableció en el 69% de los pacientes, MCA límite en el 11% y posible en hasta el 20% ya que todos eran portadores de mutación (que supone por sí mismo un criterio mayor). Adicionalmente, todos los sujetos presentaban afectación miocárdica

del VI con un patrón típico de RTG (no recogido en los criterios *Task Force*). Como era de esperar, las mutaciones fueron identificadas con mayor frecuencia en DSP (82.8%), con una representación infrecuente de otros genes, como FLNC, DES, PKP2 y PLN.

	Total de pacientes con MCA con afectación de VI (N=35)	MCA con afectación exclusiva de VI (N=22)	MCA con afectación biV (N=13)	Controles (N=23)	p
Edad	40,1 ± 17,9	-	-	49,6 ± 16,4	0,04*
Hombres, N(%)	16 (46%)	-	-	10 (43%)	0,87
Hipertensión arterial, N (%)	5 (14%)	-	-	5 (22%)	0,46
Diabetes mellitus, N (%)	1 (3%)	-	-	5 (22%)	0,02*
Cardiopatía isquémica, N (%)	0 (0%)	-	-	1 (4%)	0,21
Dislipemia, N (%)	9 (26%)	-	-	7 (30%)	0,69
2010 TFC, N (%):					
Definitivo	24 (69%)	12 (55%)	12 (92%)	0 (0%)	-
Límite	4 (11%)	4 (18%)	0 (0%)	1 (4%)	-
Posible	7 (20%)	6 (27%)	1 (8%)	18 (78%)	-
Modificación propuesta de los TFC 2010, N (%):					
Definitivo	27 (77%)	15 (68%)	12 (92%)	0 (0%)	
Límite	2 (6%)	2 (9%)	0 (0%)	1 (4%)	
Posible	6 (17%)	5 (23%)	1 (8%)	18 (78%)	
Distribución RTG, N (%):					
Subepicárdico	21 (58%)	13 (59%)	7 (54%)	0 (0%)	-
Intramiocárdico	8 (22%)	3 (14%)	5 (38%)	0 (0%)	-
Ambos	7 (20%)	6 (27%)	1 (8%)	0 (0%)	-

	Total de pacientes con MCA con afectación de VI (N=35)	MCA con afectación exclusiva de VI (N=22)	MCA con afectación biV (N=13)	Controles (N=23)	p
Gen mutado, N (%):					
DSP	29 (83%)	19 (83%)	10 (77%)	0 (0%)	-
FLNC	1 (3%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	-
DES	1 (3%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	-
PKP2	1 (3%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	-
TMEM43	2 (6%)	1 (4%)	2 (15%)	0 (0%)	-
PLN	1 (3%)	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	-

Tabla 4-13. Variables clínicas y demográficas de la población a estudio para el análisis del strain del VI por RM cardíaca. *Resultados que mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$). biV: biventricular; DES: desmina; DSP: desmoplaquina; FLNC: filamina C; MCA: miocardiopatía arritmogénica; PKP2: placofilina 2; PLN: fosfolambán; RTG: realce tardío de gadolinio; TFC: criterios Task Force; TMEM43: proteína transmembrana 43; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

El análisis mediante RM cardíaca arrojó diferencias significativas entre ambos grupos. De manera notable, los pacientes exhibieron una menor FEVI, *strain* radial, circunferencial y longitudinal, con un mayor VTDVIi, VTSVIi, disincronía radial y circunferencial que los controles, junto con una tendencia no significativa hacia una mayor disincronía longitudinal (Tabla 4-14, Figura 4-9). Los pacientes diagnosticados de MCA con afectación del VI presentaron con mayor frecuencia una FEVI disminuida ($FEVI \leq 55\%$) que un aumento del VTDVIi ($VTDVIi > 98 \text{ ml} / \text{m}^2$) (71,4% vs 25,7%, respectivamente).

	Total de pacientes con MCA con afectación de VI (N=35)	Controles (N=23)	p
RTG (%): Patron típico subepicárdico/intra-miocárdico	100	0	
Localización:			
Inferior	83	-	-
Lateral	63	-	
Septal	49	-	
Anterior	26	-	
VTDVI (ml/m ²)	80,9 ± 24,7	65,4 ± 14,9	0,01*
VTDVI > 98 ml/m ² (%)	25,7	4,3	0,072
VTSVI (ml/m ²)	45,3 ± 23,1	26,3 ± 9,2	<0,001*
FEVI (%)	46,6 ± 11,1	60,5 ± 6,7	<0,001*
FEVI ≤ 55 % (%)	71,4	21,7	<0,001*
Alteraciones segmentarias del VI † (%)			
Presentes	30,3	0	0,003*
Localización:			
Inferolateral	73,0	-	
Anterior	23,0	-	
Strain radial (%)	25,8 ± 9,9	40,5 ± 11,3	<0,001*
Strain circunferencial (%)	-13,1 ± 3,5	-17,7 ± 2,6	<0,001*
Strain longitudinal (%)	-11,9 ± 2,9	-15,4 ± 2,0	<0,001*
Disincronía radial (ms)	70,7 ± 26,4	46,1 ± 14,0	<0,001*
Disincronía circunferencial (ms)	52,1 ± 15,5	38,6 ± 10,0	0,001*
Disincronía longitudinal (ms)	56,5 ± 24,5	47,3 ± 10,6	0,054

Tabla 4-14. Datos de los parámetros analizados mediante RM cardíaca en la población a estudio para el análisis del strain del VI por RM cardíaca. *Resultados que mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). † Valoración cualitativa y visual. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MCA: miocardiopatía arritmogénica; RTG: realce tardío de gadolinio; VI: ventrículo izquierdo; VTDVI: volumen telediastólico indexado del ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico indexado del ventrículo izquierdo.

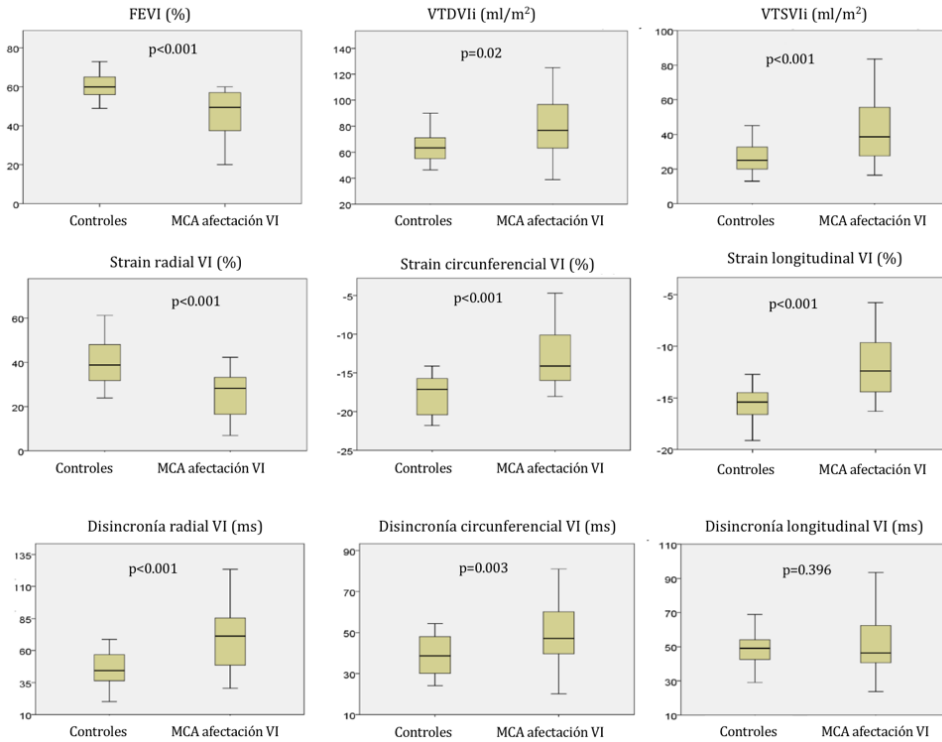


Figura 4-9. Diagrama de cajas con los valores de strain que mostraron diferencias entre los pacientes con MCA con afectación de VI y los controles.

Para mayor claridad, mostramos las curvas ROC en categorías separadas: variables relacionadas con el volumen (es decir, FEVI, VTDVli y VTSVli) en la Figura 4-10-A; las variables relacionadas con el *strain* en la Figura 4-10-B y los parámetros de disincronía en la Figura 4-10-C (sólo se consideraron los parámetros significativos). Las variables con el área más alta bajo la curva (AUC) en cada categoría

fueron FEVI (AUC = 0,85), *strain* longitudinal (AUC = 0,85) y disincronía radial (AUC = 0,78). Los valores de corte seleccionados con máxima especificidad fueron 48,5% para FEVI (con una sensibilidad de 47,2%); 9,5% para *strain* longitudinal (con una sensibilidad del 25,7%) y 70 ms para la disincronía radial (con una sensibilidad del 54,3%) (resultados completos en Tabla 4-15).

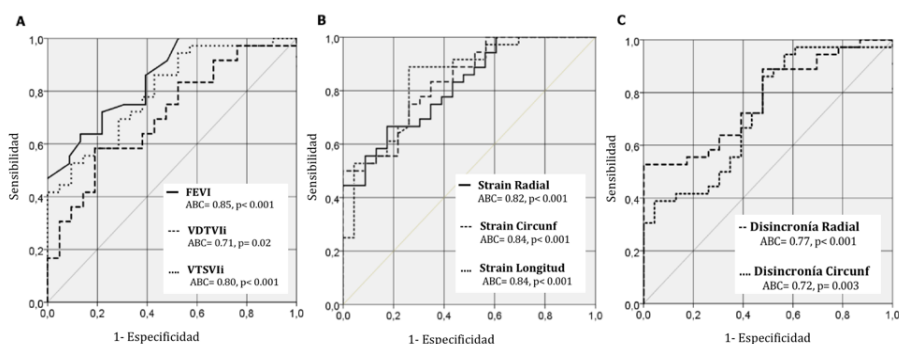


Figura 4-10. Curvas ROC que valoran la capacidad discriminatoria de parámetros relacionados con el volumen (A) y con el strain (B,C). Se demuestran diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles.

	AUC	Valor de corte	Sensibilidad (%)
FEVI (%)	0,85	48,5	47,2
VTDLi (ml/m ²)	0,71	102,1	16,7
VTSVli (ml/m ²)	0,80	46,8	41,7
<i>Strain</i> radial (%)	0,82	23,7	44,4
<i>Strain</i> circunferencial (%)	0,84	14,0	50,0
<i>Strain</i> longitudinal (%)	0,84	9,5	25,0
Disincronía radial (ms)	0,77	70,0	52,8
Disincronía circunferencial (ms)	0,72	55,6	30,6

Tabla 4-15. Valores de corte discriminativos entre pacientes y controles y sensibilidades para una especificidad del 100%.

Los parámetros de volumen y *strain* estaban marcadamente correlacionados (FEVI y *strain* circunferencial: $r = -0,959$, $p < 0,01$). Por el contrario, los parámetros de disincronía sólo se correlacionaron moderadamente con el volumen o el *strain* (disincronía radial y FEVI: $r = -0,692$; disincronía radial y *strain* circunferencial: $r = 0,705$, $p < 0,01$).

Los parámetros con el mejor rendimiento en términos de sensibilidad y AUC se seleccionaron de la Tabla 4-15. De esta forma, se excluyó el *strain* circunferencial de este análisis debido a su alta correlación con la FEVI (Tabla 4-16), nos centramos en la FEVI (elegida

entre las características relacionadas con el volumen) y la disincronía radial (elegida entre las tres disincronías). Sus puntos de corte con máxima especificidad se usaron para construir una tabla de contingencia con el porcentaje de pacientes asignados en cada categoría (Tabla 4-17). En esta tabla no se incluyeron los controles ya que, al tratarse de puntos de corte para una especificidad del 100%, todos ellos se asignaron en las categorías menos afectadas. Como se muestra, el 71,4% de los pacientes presentaron valores anormales en al menos un parámetro: 31,4% en ambos; 22,9% exclusivamente en *strain* radial, y 17,1% sólo en FEVI. Por el contrario, el 28,6% de los pacientes no pudieron ser detectados después de aplicar los puntos de corte propuestos para la disfunción del VI.

FEVI	VTDVII	VTSVII	SR	SC	SL	DR	DC	DL	
	-0,748	-0,894	0,919	-0,959	-0,909	-0,692	-0,564	-0,406	FEVI
		0,949	-0,579	0,653	0,633	0,552	0,525	0,304	VTDVII
			-0,738	0,821	0,795	0,670	0,606	0,402	VTSVII
				-0,953	-0,838	-0,653	-0,524	-0,295	SR
					0,915	0,705	0,590	0,402	SC
						0,637	0,551	0,525	SL
							0,719	0,553	DR
								0,594	DC
									DL

Tabla 4-16. Valores estadísticamente significativos en la correlación cruzada entre las variables cuantitativas medidas por RM cardíaca ($p < 0.01$). DC: disincronía circunferencial; DL: disincronía longitudinal; DR: disincronía radial; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SC: strain circunferencial; SL: strain longitudinal; SR: strain radial; VTDVII: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo indexado; VTSVII: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo indexado.

	FEVI <48 %	FEVI > 48 %	Total
Disincronía radial <70 ms	16,7%	30,6%	47,3%
Disincronía radial >70 ms	30,6%	22,1%	52,7%
Total	47,3%	52,7%	100%

Tabla 4-17. Tabla de contingencia con la frecuencia de distribución de los pacientes con 100% de especificidad. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Considerando una FEVI <48,5% y / o una disincronía radial > 70 ms como un nuevo criterio mayor, el 30% de los pacientes con MCA

previamente clasificados como " MCA límite" o "MCA posible" según los criterios *Task Force* 2010 pasaron a un diagnóstico "definitivo" de MCA sin afectar la especificidad. La séptima y octava fila en la Tabla 4-14 muestran la distribución de pacientes y controles en las categorías publicadas en la *Task Force* 2010 y con nuestra modificación sugerida, incluyendo los parámetros de disfunción del VI.

Las alteraciones segmentarias de la contractilidad se observaron cualitativamente en el 30,3% de los pacientes. Las paredes inferior y lateral del VI mostraban con mayor frecuencia tanto de alteraciones segmentarias de la contractilidad como de presencia de RTG (Tabla 4-14). Además, la Figura 4-11 muestra los segmentos del VI que eran más propensos a presentar alteraciones segmentarias derivadas de las mediciones cuantitativas de *strain*. Brevemente, el *strain* radial y circunferencial se encontraban globalmente disminuidos en todo el VI, mientras que las diferencias en el *strain* longitudinal fueron menos evidentes en las regiones basales. Con respecto a los retrasos regionales del *time-to-peak* en el *strain* radial y circunferencial, los pacientes exhibieron valores aumentados en comparación con los controles, especialmente en los segmentos inferolaterales, mientras que la mayoría de los segmentos basales se conservaron dentro de la normalidad (Figura 4-11).

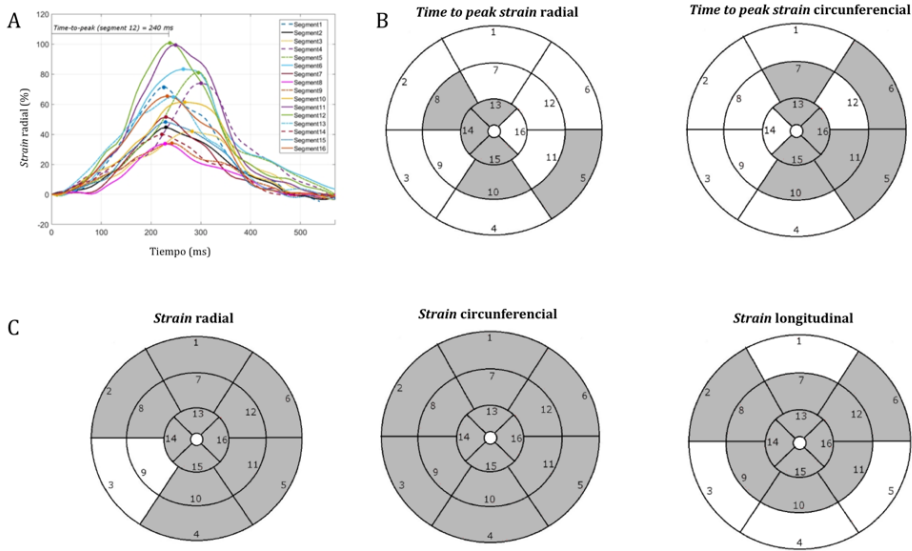


Figura 4-11. Análisis global y regional mediante strain. Ejemplo de time-to-peak y pico de strain radial de los 16 segmentos de la American Heart Association (A). Análisis regional cuantitativo de la disfunción miocárdica en pacientes con MCA en comparación con controles. Los segmentos con alteraciones segmentarias significativas están representadas en gris (valores de strain disminuidos o retrasos en el time-to-peak) están representados en gris. Los números hacen referencia a los segmentos de la American Heart Association.

La Figura 4-12 representa una comparación de la contracción basal y apical, así como de las curvas de *strain* de un paciente con una disincronía radial de 80,1ms y una contracción marcadamente retrasada en la región apical. Las imágenes muestran claramente cómo la contracción basal precede a la contracción apical.

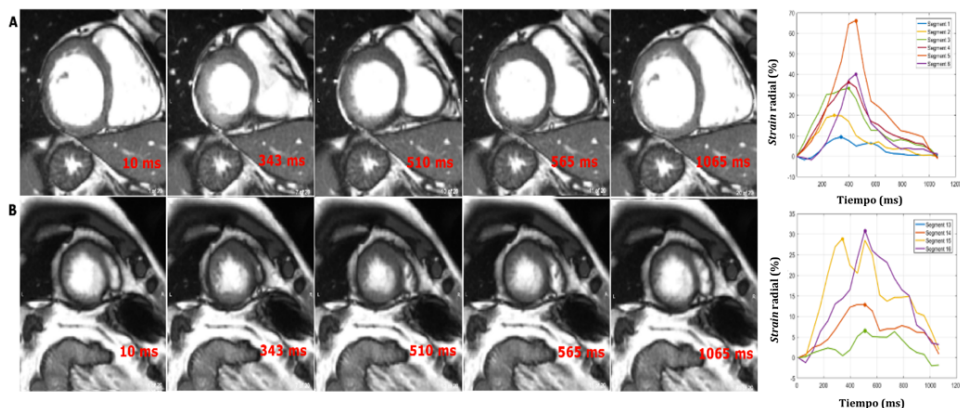


Figura 4-12. Imágenes de RM cardiaca en un paciente con contracción apical retrasada desde telediástole. Segmentos basales (A) y apicales (B).

4.6 Nuevas aportaciones del ECG de superficie

4.6.1 ECG de superficie con análisis convencional: derivaciones de cara inferior y bajos voltajes para la identificación de la afectación del VI en pacientes con MCA

Tras analizar la señal del ECG de 34 pacientes con diagnóstico de MCA (25 afectación de VI y 9 biV) y compararla con 36 familiares no afectados de similar edad y sexo, se observó que los pacientes diagnosticados de MCA con afectación del VI se asociaban significativamente a menor voltaje de R en I, II y aVF y de S en aVR, a un mayor porcentaje de ondas T negativas en II y V6 así como a un mayor número de R fragmentadas (QRSf) en II, III, aVF, aVR y V3 y un mayor número de derivaciones con QRSf. La afectación global del VI (MCA

VI+ biV) se asoció a menor R en II, en aVF, mayor porcentaje de T negativas en II, aVL y V6 y QRSf en II, III, aVF, V3-5 y un mayor número de derivaciones con QRSf (Tabla 4-18).

En el análisis multivariado, tanto en MCA-VI+biV como en MCA-VI, tres variables mantuvieron su significación estadística: QRSf en II (beta= 2,07, IC95% 0,076-4,0631, p=0,041), aVF (beta= 2,11 , 0,573-3,650, p=0,007) y V3 (beta= 3,25, 1,365-5,130, p=0,001) aunque el modelo presentó un grado no despreciable de solapamiento entre ambos grupos (Figura 4-13).

	Pacientes		Controles	p	
	VI	VI+ biV		VI vs Controles	VI+ biV vs Controles
R I	0,41±0,33	0,58±0,69	0,66±0,44	0,004	NS
R II	0,35±0,26	0,39±0,36	0,68±0,52	0,004	0,008
R aVF	0,26±0,24	0,29±0,28	0,47±0,46	0,042	0,049
S aVR	- 0,36±0,21	- 0,46±0,46	- 0,63±0,36	<0,001	NS
T negativa II	20%	20,59%	2,7%	0,023	0,01
T negativa aVL	20%	29,41%	8,11%	NS	0,022
T negativa V6	24%	26,47%	2,7%	0,009	0,004
QRSf II	40%	47,06%	5,41%	<0,001	<0,001
QRSf III	56%	52,94%	24,32%	0,0113	0,014
QRSf aVF	56%	64,71%	13,51%	<0,001	<0,001
QRSf aVR	28%	35,29%	8,11%	0,03	0,006
QRSf V3	48%	52,94%	5,41%	<0,001	<0,001

	Pacientes		Controles	p	
QRSf V4	12%	17,65%	2,7%	NS	0,037
QRSf V5	12%	20,59%	2,7%	NS	0,019
Total QRSf	3,84±2,79	4,58±2,93	1,59±1,14	<0,001	<0,001

Tabla 4-18. Resultado de los diferentes parámetros electrocardiográficos evaluados en el grupo de pacientes con afectación del VI y en controles. biV: biventricular; VI: ventrículo izquierdo.

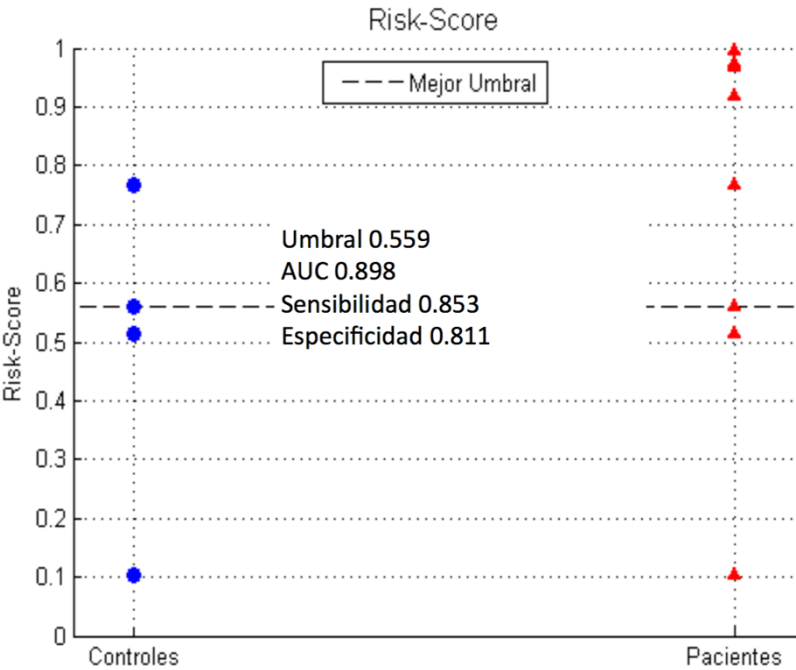


Figura 4-13. Modelo multivariante comparando parámetros electrocardiográficos en pacientes MCA VI+ biV vs Controles. AUC: área bajo la curva; biV: Biventricular; MCA: miocardiopatía arritmogénica; VI: ventrículo izquierdo.

4.6.2 ECG de superficie con análisis avanzado: VCG y amplitud de la señal para la identificación de la afectación del VI en pacientes con MCA

4.6.2.1 Vectocardiograma

Se utilizaron registros electrocardiográficos de 34 pacientes afectados de MCA (25 afectación VI, 9 biV) y se compararon con 37 sujetos sanos para analizar indicadores basados en el vectocardiograma (VCG) como herramienta diagnóstica de MCA con afectación izquierda.

En un primer lugar, se observó visualmente que la mayoría de sujetos del grupo control poseen un VCG del patrón QRS muy homogéneo en cuanto a las torsiones que sufre en el espacio 3D, estando muy próximos sus puntos al plano 2D obtenido (Figura 4-14).

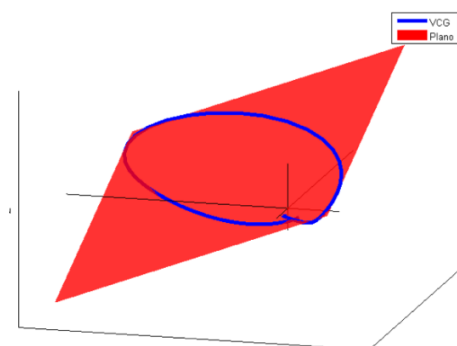


Figura 4-14. Plano que mejor ajusta a los puntos del vectocardiograma de un sujeto del grupo control. VCG: vectocardiograma.

Sin embargo, el VCG correspondiente al patrón QRS de los pacientes afectados de MCA sufre mayor torsión en el espacio 3D que aquellos del grupo control, quedando el plano que mejor ajusta a los puntos de VCG alejado de éstos debido a la deformación sufrida (Figura 4-15).

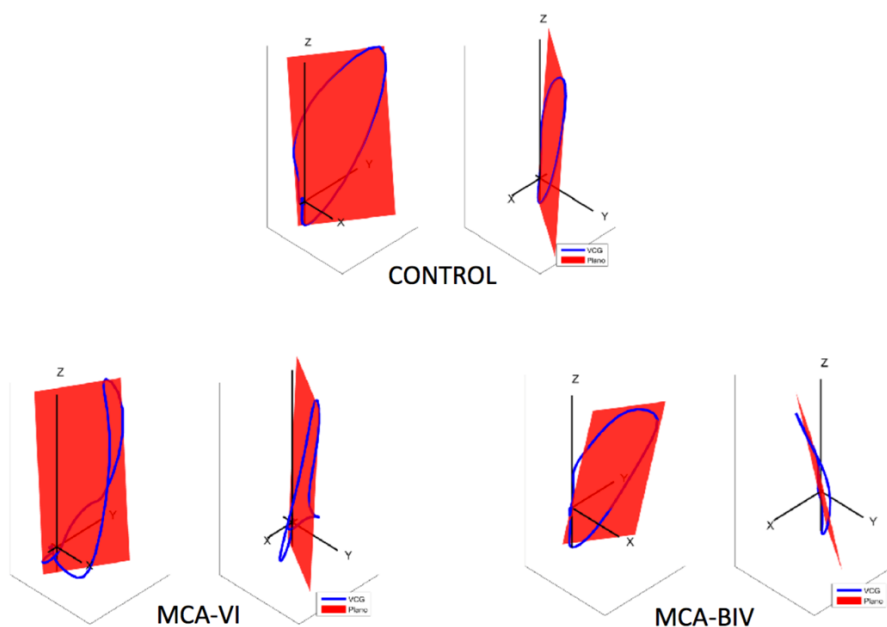


Figura 4-15. Ejemplo del ajuste al plano del VCG en un sujeto control, un paciente con MCA VI y un paciente con MCA biV. MCA-BIV: miocardiopatía arritmogénica Biventricular; MCA-VI: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo; VCG: vectocardiograma.

A continuación, para cada sujeto se calcularon los valores del estadístico R^2 , Distancias D1, D2 y Simplicidad S. El coeficiente de determinación R^2 es un estadístico que indica el nivel de ajuste del VCG

a un plano, en un rango (0,1), donde 1 indicaría un ajuste perfecto. Por otro lado, las medidas de D1 y D2 dan un valor de distancia del conjunto de las muestras del VCG respecto al plano anterior. Finalmente, el valor de simplicidad S depende únicamente de la complejidad de la trayectoria del VCG, cuantificando la suma de variaciones angulares entre muestras consecutivas.

Seguidamente se promediaron dichos valores conforme a cada uno de los grupos a los que pertenecían.

El valor del estadístico R^2 de nivel de ajuste de cada VCG sobre un plano 2D fue de $0,71 \pm 0,27$ y $0,86 \pm 0,26$ ($p < 0,05$) en el grupo de pacientes de MCA y grupo control respectivamente, mostrando diferencias significativas entre sus valores, siendo el grupo control el que mejores valores de ajuste obtuvo. La distancia normalizada D1 entre el VCG y su proyección sobre el plano 2D fue de $13,71 \pm 9,25$ y $8,75 \pm 6,75$ ($p < 0,05$) en el grupo de pacientes y el de controles respectivamente, así como los valores de la segunda distancia normalizada D2 fueron de $1,09 \pm 0,01$ y $1,08 \pm 0,01$ ($p < 0,01$) en estos mismos grupos. Esto indica que la distancia del VCG respecto al plano es mayor en el grupo de pacientes con MCA. Finalmente, los valores S de Simplicidad en la trayectoria del VCG fueron de $0,25 \pm 0,05$ y $0,33 \pm 0,06$ ($p < 0,001$) entre ambos grupos, mostrando que la trayectoria es más compleja en

el grupo de pacientes con MCA. La Tabla 4-19 resume estos resultados, corroborando las diferencias visuales mencionadas anteriormente. Asimismo, la Figura 4-16 muestra los diagramas de caja de los valores obtenidos con los parámetros del estudio (R^2 , D1, D2, S) en el grupo de pacientes con MCA y en el grupo control.

	MCA (n=34)	Controles (n=37)	p
R^2	0,71±0,27	0,86±0,26	<0,001
D1	13,71±9,25	8,75±6,75	<0,001
D2	1,09±0,01	1,08±0,01	<0,001
S	0,25±0,05	0,33±0,06	<0,001

Tabla 4-19. Resultados de los diferentes parámetros analizados del vectocardiograma en pacientes y en controles. Se muestra media \pm desvío estándar. MCA: miocardiopatía arritmogénica.

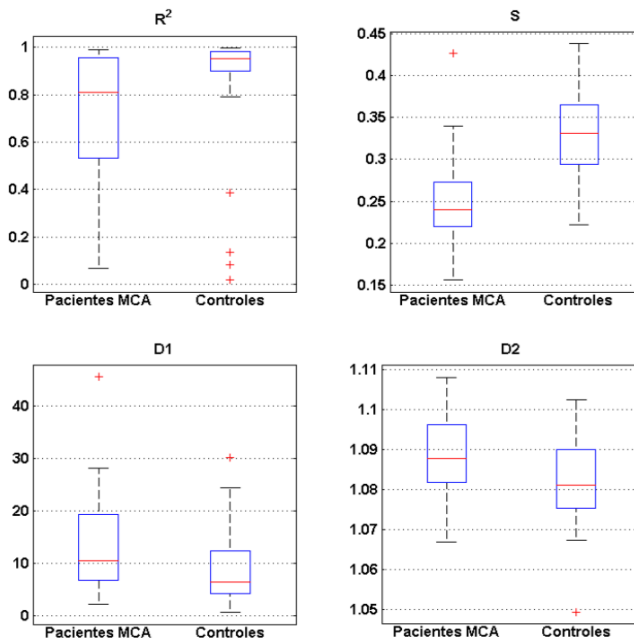


Figura 4-16. Diagramas de cajas de los valores obtenidos en los parámetros a estudio (R^2 , S, D1 y D2) del vectocardiograma en el grupo de pacientes con MCA y en el grupo control. MCA: miocardiopatía arritmogénica.

4.6.2.2 Amplitud de la señal para la identificación de la afectación del VI en pacientes con MCA

Con el objetivo de analizar de manera más detallada los bajos voltajes del ECG, característico de los pacientes con MCA con afectación del VI, se creó un modelo de clasificación mediante regresión logística. En la señal ECG digitalizada se identificó un nivel medio de la señal (midLevel), dos niveles (superior e inferior) entre los cuales se

concentra la mayor parte de la señal y la diferencia de amplitud entre ambos (difLevel). Los resultados mostraron diferencias significativas en la media ($p < 0.01$) entre los grupos en el midLevel de las derivaciones I, II, aVF y aVR, y en el difLevel de las derivaciones I, II, aVR y V3. A continuación generamos un modelo de clasificación mediante regresión logística con los criterios anteriores y evaluamos su rendimiento mediante un sistema de validación cruzada de 10 conjuntos (10-VC). En el análisis multivariado de regresión logística el midLevel en aVR ($\beta = 6,22$, $p < 0,001$), y el difLevel en V3 ($\beta = -2,48$, $p = 0,016$) mantuvieron su significación estadística. La 10-VC del modelo de regresión logística que sólo contenía estas dos variables mostró valores de sensibilidad=0,70, especificidad=0,76, AUC=0,83 y precisión=0,73. La Figura 4-17 muestra los diagramas de cajas obtenidos con los valores de los indicadores que mostraron diferencias significativas ($p < 0,01$) junto con los valores de la regresión logística detallada anteriormente (Risk-Score).

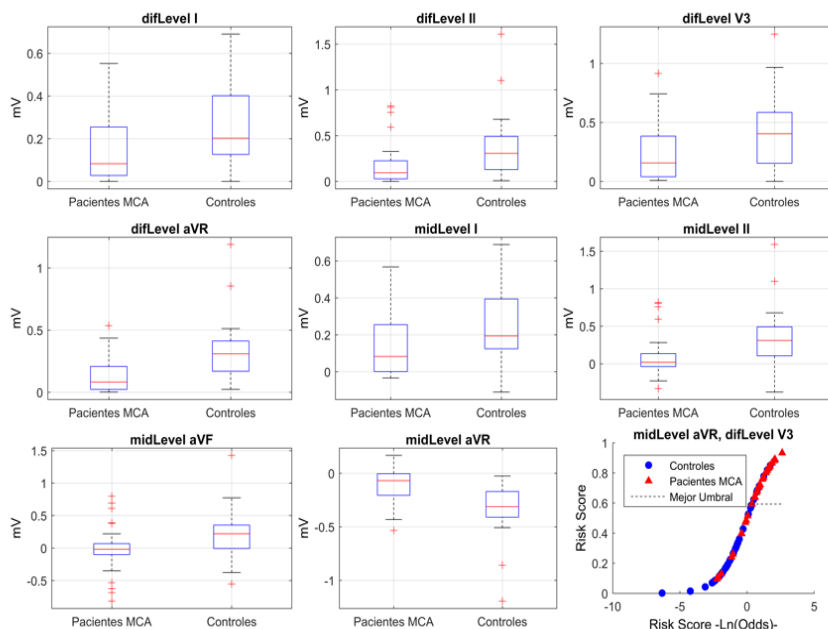


Figura 4-17. Diagramas de cajas obtenidos con los valores de los indicadores propuestos relacionados con la amplitud de la señal del ECG. Se compara el grupo de pacientes con MCA y fenotipo positivo y el grupo control. Se muestran los parámetros en los que se obtuvo una $p < 0,01$. Abajo a la derecha se representan los valores de la regresión logística obtenida para la clasificación entre los dos grupos utilizando las variables midLevel en aVR y difLevel en V3 (Risk Score). MCA: miocardiopatía arritmogénica.

4.7 Nuevas aportaciones de biología molecular: miRNAs plasmáticos

Tal y como se detalla en material y métodos, nuestro abordaje para el estudio de los miRNAs plasmáticos asociados a MCA se basó en una primera aproximación realizando un *array* de expresión de

miRNAs circulantes en un grupo reducido de pacientes y controles, una selección de los miRNAs de mayor interés seguida de una fase de validación en una serie mayor de pacientes y controles

Para el análisis de los resultados del *array* se realizaron 3 modelos estadísticos que identificaron diferentes grupos de miRNAs que permitían distinguir a pacientes de MCA de controles. El diagrama de Venn de la Figura 4-18 muestra los resultados obtenidos en cada uno de los modelos estadísticos.

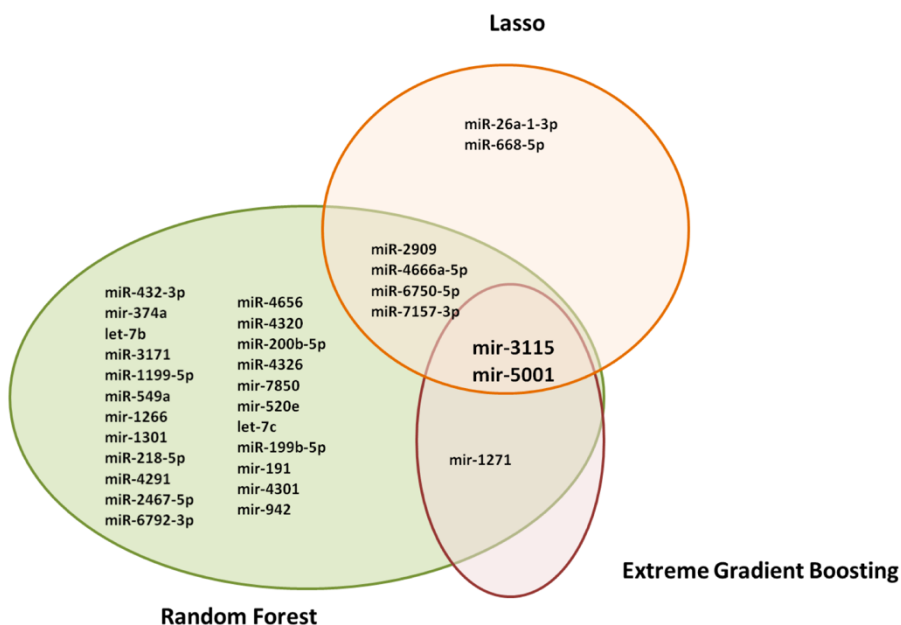


Figura 4-18. Representación gráfica mediante diagramas de Venn de los miRNAs que mostraron diferencias entre pacientes y controles según tres modelos estadísticos (Lasso, Random Forest y Extrem Gradient Boosting). Obsérvese que algunos miRNAs fueron identificados como discriminativos por los tres modelos, otros por dos y otros por uno de ellos.

Los 3 modelos estadísticos empleados para el análisis de los datos obtenidos del *array* coincidieron en identificar a dos precursores de miRNAs (mir-3115 y mir-5001) como elementos discriminativos entre pacientes y controles, mientras que otros miRNAs fueron identificados por dos modelos incluyendo 4 miRNAs maduros (miR-2909, miR-4666a-5p, miR-6750-5p y miR-7157-3p) y 1 precursor de miRNA (mir-1271) o por un modelo solamente incluyendo, entre otros, 2 miRNAs maduros (miR-26a-1-3p, miR-668-5p) y 3 precursores de miRNAs (mir-191, mir-374a y mir-1301) (Figura 4-18).

El análisis ANOVA confirmó que 208 miRNAs maduros y precursores mostraban una expresión significativamente diferente al comparar los grupos de controles y de pacientes, 156 al comparar MCA VI y MCA biV, 200 al comparar MCA VD y MCA biV y, por último, 186 al comparar MCA VI y MCA VD. Estos hallazgos quedan reflejados en las gráficas Vulcano de la Figura 4-19.

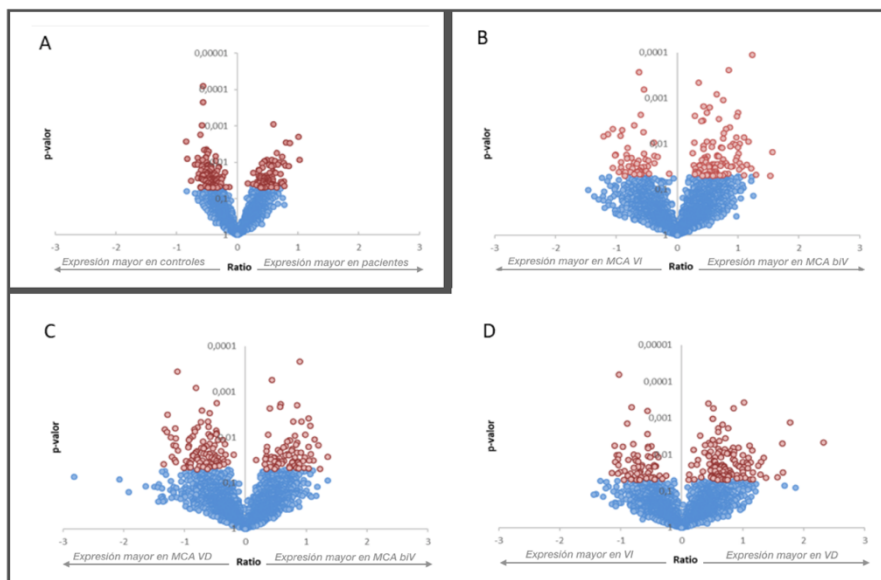


Figura 4-19. Gráficas Vulcano representando la intensidad de las diferencias en los niveles de expresión de todos los miRNAs estudiados en el array. Cada punto de la gráfica identifica un miRNA, maduro o precursor indistintamente. Aquellos representado en color azul no presentan diferencias significativas entre los dos grupos de interés, mientras que los color rojo presentan un p -valor $< 0,05$. En el eje de la y se muestra la significación estadística. En el eje de la x se muestran las veces de cambio (ratio), para cada comparación entre grupos. A) Controles vs pacientes; B) MCA VI vs MCA biV; C) MCA VD vs biV; D) MCA VI vs MCA VD. biV: biventricular; MCA: miocardiopatía arritmogénica; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Teniendo en cuenta los resultados del *array* y siguiendo las premisas comentadas al inicio de este apartado y en material y métodos, seleccionamos los miRNAs y pre-miRNAs (mir) que se muestran en la Tabla 4-20 para su posterior validación por qRT-PCR en un número mayor de muestras. En la Figura 4-20 se incluye el *heatmap* donde se representan mediante una gradación de color la magnitud del cambio de un grupo respecto a otro para cada uno de los miRNAs

maduros y pre-miRNAs seleccionados para ser validados. Cada una de las columnas representa los niveles de intensidad obtenidos para cada una de las sondas en cada muestra evaluada en el array.

Pacientes vs Controles

pre-miRNA	Access num	Reads	p valor	VC	Modelos estadísticos	Host gene
hsa-mir-1271	MI0003814	25638	0,003	0,868	Lasso + XGB	ARL10)
hsa-mir-191	MI0000465	2267462	0,105	-0,379	RF	DALRD3
hsa-mir-1301	MI0003815	24305	0,051	0,411	RF	DNMT3A
hsa-mir-3115	MI0014127	517	0,001	0,597	RF + Lasso + XGB	LSD1
hsa-mir-374a	MI0000782	548973	0,090	0,481	RF	XIST regulator

miRNA	Access num	Reads	p valor	VC	Modelos estadísticos	Target genes
hsa-miR-26a-1-3p	MIMAT0004499	1122	0,005	-0,496	Lasso	DMD, KCNG3, GJB2, TMEM230
hsa-miR-2909	MIMAT0013863	3	0,002	1,007	RF + Lasso	UCP2, KLF4 , CDH26, TMEM169, 116, 239, 154 , MTPN , PCDHB4
hsa-miR-7157-3p	MIMAT0028225	82	0,000	-0,564	RF + Lasso	TMEM187, 216, 56, 156
hsa-miR-668-5p	MIMAT0026636	3	0,003	-0,842	Lasso	TMEM107, 91; CDH18
hsa-miR-451a	MIMAT0001631	1666621	0,106	-0,591		Control hemólisis
hsa-miR-23a-3p	MIMAT0000078	3017274	0,776	-0,061		Control hemólisis

Tabla 4.20: Descripción de la información empleada para la selección de los miRNAs/pre-miRNAs para su validación por qRT-PCR. En dicha tabla se detalla el Access number según la base de datos miRBase.org; los reads que hacen referencia al número de estudios que han identificado dicha secuencia por secuenciación masiva; los resultados del análisis ANOVA comparando control vs paciente; los modelos estadísticos que han identificado diferencias entre grupos; y, por último, los host genes en los cuales se encuentran codificados los pre-miRNAs o los target genes sobre los cuales potencialmente actúan los miRNAs maduros.

ARL10 (ADP ribosylation factor like GTPase 10); CDH26, 18 (cadherin 26,18); DALRD3 (DALR anticodon binding domain containing 3); DMD (dystrophin); DNMT3A (DNA methyltransferase 3 alpha); GJB2 (gap junction protein, beta 2); KCNG3 (potassium voltage-gated channel modifier subfamily G member 3); KLF4 (kruppel-like factor); LSD1 (lysine demethylase 1A); MTPN (myotrophin); PCDHB4 (protocadherin beta 4); TMEM (transmembrane protein); UCP2 (mitochondrial uncoupling protein); VC (veces de cambio); XIST regulator (X-inactivation center).

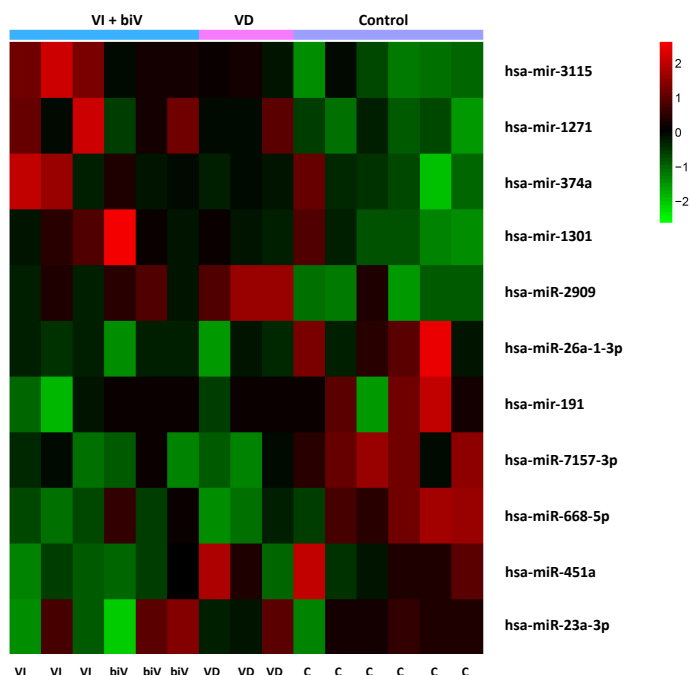


Figura 4-20. Heatmap representando la intensidad relativa de los niveles de expresión de miRNAs y pre-miRNAs seleccionados para la posterior validación por gRT-PCR. La escala de colores indica el nivel de expresión relativa de cada miRNA/pre-miR seleccionado para validar en cada una de las muestras analizadas mediante array.

Dado que entre los pacientes se incluyeron 3 casos de cada una de las tres formas de afectación ventricular (VI, VD y biV), analizamos si los niveles de dichos miRNAs presentaban diferencias en cada uno de los tipos de afectación ventricular. La selección de miRNAs maduros y precursores se realizó tras un estudio mediante herramientas bioinformáticas teniendo en cuenta las diferencias entre controles y

pacientes, los niveles de expresión en el *array*, los estudios previamente publicados que avalan su potencial validación a nivel técnico y, por último, las dianas sobre las que potencialmente podrían estar actuando en el caso de los miRNAs maduros y los genes en los que se encuentren codificados en el caso de los precursores de miRNAs (Tabla 4-21). En este último punto, las dianas o genes hospedadores de interés fueron los relacionados con las vías Wnt e Hippo, adipogénesis, diferenciación celular, inflamación y fibrosis.

miRNA	Acces num	MCA VI		MCA biV		MVA VD		Paciente		Control		Pac vs Cnt		VI vs biV		VI vs VD		VD vs BiV	
		Media	EEM	Media	EEM	Media	EEM	Media	EEM	Media	EEM	p valor	VC	p valor	VC	p valor	VC	p valor	VC
hsa-mir-1271	MI0003814	0.94	0.17	0.75	0.13	0.75	0.10	0.81	0.13	0.45	0.05	0.003	0.868	0.4149	0.334	0.379	0.3311	0.9935	0.0027
hsa-mir-191	MI0000463	0.41	0.09	0.62	0.00	0.57	0.05	0.54	0.07	0.70	0.09	0.1053	-0.38	0.0834	-0.59	0.185	-0.477	0.3739	-0.11
hsa-mir-1301	MI0003815	0.72	0.06	0.80	0.15	0.63	0.02	0.72	0.09	0.54	0.06	0.0514	0.411	0.636	-0.16	0.222	0.1874	0.3335	-0.347
hsa-mir-3115	MI0014127	1.14	0.06	0.85	0.02	0.84	0.03	0.94	0.09	0.62	0.04	0.0009	0.597	0.0112	0.43	0.011	0.4476	0.7692	-0.017
hsa-mir-374a	MI0000782	1.00	0.19	0.73	0.04	0.67	0.02	0.80	0.13	0.57	0.10	0.0895	0.481	0.2182	0.464	0.149	0.577	0.2681	-0.113
hsa-mir-451a	MIMAT0001631	1.37	0.26	1.86	0.35	2.92	0.99	2.05	0.67	3.09	0.44	0.1056	-0.59	0.3218	-0.44	0.204	-1.094	0.3684	0.6522
hsa-mir-26a-1-3p	MIMAT0004499	0.59	0.01	0.53	0.06	0.53	0.07	0.55	0.05	0.78	0.07	0.0049	-0.5	0.4694	0.136	0.469	0.1455	0.9713	-0.01
hsa-mir-23a-3p	MIMAT0000078	4.01	0.82	4.75	1.36	4.86	0.52	4.54	0.87	4.74	0.35	0.7762	-0.06	0.6669	-0.24	0.43	-0.277	0.9428	0.0335
hsa-mir-2909	MIMAT0013863	0.67	0.06	0.81	0.09	1.10	0.07	0.86	0.13	0.43	0.08	0.002	1.007	0.256	-0.28	0.011	-0.72	0.0635	0.4439
hsa-mir-7157-3p	MIMAT0028225	0.57	0.05	0.54	0.07	0.53	0.06	0.55	0.06	0.81	0.04	0.0002	-0.56	0.7481	0.08	0.628	0.1094	0.9128	-0.03
hsa-mir-668-5p	MIMAT0026636	1.09	0.09	1.68	0.24	1.01	0.24	1.26	0.25	2.26	0.25	0.0027	-0.84	0.0824	-0.62	0.749	0.119	0.1157	-0.739

Tabla 4-21. Tabla que muestra los niveles de expresión de los miRNas seleccionados para validación en cada uno de los grupos estudiados y el t-test realizado para cada uno de los contrastes. biV: biventricular; Cnt: controles; EEM: error estándar de la media; MCA: micocardiopatía arritmogénica; Pac: pacientes; VC: veces de cambio; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Desgraciadamente en la fase de validación por qRT-PCR tuvimos problemas técnicos con la cuantificación de los miRNAs maduros previamente seleccionados del array de expresión, que estamos a la espera de solucionar.

Nos centramos, por tanto, en la validación de los pre-miRNAs seleccionados del *array* de expresión. Ninguna experiencia en este campo ha sido publicada previamente en la literatura, a diferencia de los miRNAs maduros, de los que tres grupos han publicado sus resultados(147)(148).

Para esta validación disponíamos de una serie de pacientes con MCA (MCA fenotipo positivo y portadores de mutación sin expresión alguna de MCA) y controles (familiares no afectados y no portadores de la mutación patogénica previamente identificada en la familia). La idea de incluir un grupo de portadores de mutación en este punto resultaba tentadora. Quisimos comprobar si el comportamiento de este grupo era intermedio entre los controles y los pacientes con fenotipo positivo (ya fuera MCA VD, MCA biV o MCA VD), lo cual sería indicador de que la alteración de estos pre-miR traduce un proceso incipiente y progresivo de aparición y progresión del fenotipo (aunque no sea detectable por las pruebas cardiológicas). Si, por el contrario, la disregulación de estos pre-miR viene provodada por un sustrato genético alterado (por ejemplo, si el pre-miR está embebido en un gen

importante en la fisiopatología de la MCA), entonces el comportamiento en el grupo de portadores debería ser idéntico al de los pacientes fenotipo positivo, con quienes comparten el mismo sustrato genético.

La Tabla 4-22 muestra los resultados de la validación para todos los precursores de miRNAs, así como algunas variables epidemiológicas de interés. De entre todos los precursores, sólo el mir-1271 mostró diferencias significativas entre los grupos clínicos a estudio. Posteriormente comprobamos que las diferencias fueron significativas en tres comparaciones realizadas dos a dos. Llamativamente, los resultados fueron diferentes en función de la localización de la afectación ventricular. Así, los pacientes con MCA VI presentaron niveles significativamente menores que los pacientes con MCA VD y que los controles, mientras que los pacientes con MCA VD mostraron valores de expresión significativamente mayores que los controles. Finalmente, los portadores de mutación conformaron el grupo donde se registraron los niveles más altos, incluso mayores que los de los controles (Figura 4-21)

	Controles (N=29)	Global de pa- cientes MCA (N=48)	MCA VD (N=5)	MCA biV (N=7)	MCA VI (N=22)	Portadores (N=14)	p
Edad	44,48 ± 16,77	44,49 ± 16,00	50,17 ± 13,93	38,13 ± 18,89	45,91 ± 15,48	44,57 ± 18,02	0,738
Hombres (%)	10 (34%)	20 (44%)	4 (67%)	3 (43%)	7 (32%)	9 (64%)	0,313
mir-191*	0,59 (0,26-3,83) 1 ± 0,19	0,59 (0,30-3,96) 0,94 ± 0,11	0,74 (0,34-1,45) 0,88 ± 0,21	0,87 (0,41-2,71) 1,14 ± 0,31	0,52 (0,30-3,96) 0,94 ± 0,21	0,68 (0,32-2,21) 0,87 ± 0,15	0,968
mir-374a*	0,80 (0,22-2,80) 1 ± 0,11	1-03 (0,28-2,95) 1,08 ± 0,09	0,96 (0,80-1,07) 0,94 ± 0,06	0,80 (0,28-2,69) 0,99 ± 0,31	1,15 (0,28-2,95) 1,16 ± 0,14	1,01 (0,28-1,98) 1,05 ± 0,14	0,895
mir-1271*	0,87 (0,37-2,01) 1 ± 0,10	0,89 (0,23-3,00) 1,12 ± 0,10	1,58 (1,21-2,01) 1,56 ± 0,13	0,76 (0,57-3,00) 1,19 ± 0,32	0,69 (0,23-1,84) 0,83 ± 0,10	1,50 (0,55-3,25) 1,61 ± 0,18	0,001/ 0,002*
mir-1301*	0,94 (0,43-2,07) 1 ± 0,07	1,00 (0,23-2,69) 1,06 ± 0,06	0,77 (0,23-2,69) 1,22 ± 0,44	1,00 (0,48-1,37) 0,93 ± 0,11	1,01 (0,52-2,23) 1,09 ± 0,08	0,96 (0,64-1,77) 1,01 ± 0,08	0,738
mir-1315*	0,82 (0,21-2,90) 1 ± 0,12	0,83 (0,28-2,16) 1,01 ± 0,07	0,73 (0,56-1,24) 0,88 ± 0,14	0,88 (0,78-1,78) 1,05 ± 0,14	0,82 (0,28-2,16) 0,99 ± 0,11	0,87 (0,62-2,49) 1,07 ± 0,15	0,979

Tabla 4-22. Resultados de la validación de los precursores de miRNAs en la cohorte de controles y de pacientes. En el grupo control se incluyeron familiares no afectados y no portadores de la mutación identificada en familiares afectados. En el grupo global de pacientes MCA se incluyeron todos las categorías de afectación estructural con fenotipo positivo (MCA VD, MCA biV y MCA VI) así como los sujetos portadores de mutación sin otros datos de afectación por MCA. Se muestra media ± DE para la edad y frecuencia de hombres en cada grupo expresada como N y %. Se muestran los valores de miRNAs normalizados, mostrándose mediana y rango (mínimo-máximo), media ± EEM. El valor de p corresponde a la comparación entre todos los grupos: controles, MCA VD, MCA biV, MCA VI y portadores. Se ha utilizado el test de chi cuadrado o el test exacto de Fisher, según el caso, para variables dicotómicas y el ANOVA para continuas. En los casos en los que las diferencias eran significativas con ANOVA, aunque la distribución fuera normal en controles, debido al reducido tamaño muestral, se aporta a continuación el valor de p con el test no paramétrico de Kruskal Wallis, éste último marcado con *). biV: biventricular; DE: desvío estándar; EEM: error estándar de la media; MCA: miocardiopatía arritmogénica; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

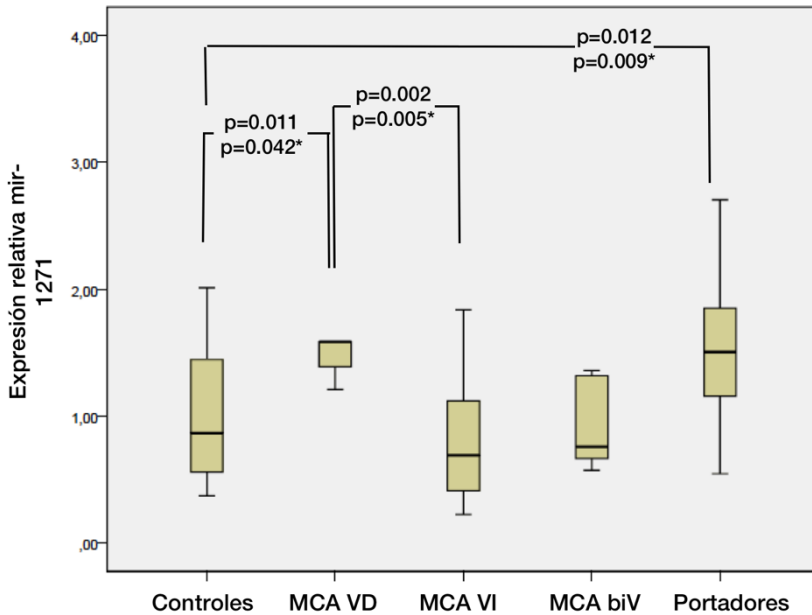


Figura 4-21. Niveles de expresión del mir-1271 en los distintos grupos a estudio. Se resaltan las comparaciones entre grupos que resultaron estadísticamente significativas con ANOVA y con el test no paramétrico de Kruskal Wallis (éste último macardo con *). biV: biventricular; MCA: miocardiopatía arritmogénica; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Capítulo 5

DISCUSIÓN

La baja sensibilidad de los criterios *Task Force* vigentes y la relativa “juventud” de las formas con afectación predominante del VI en comparación con las formas clásicas de afectación del VD hacen que existan pocos datos en la literatura sobre esta entidad. Manteniendo la estructura mostrada en los resultados de la presente tesis doctoral, a continuación procederemos a discutir las distintas técnicas que de forma novedosa hemos aplicado intentando profundizar en la fisiopatología de la MCA y cómo nos podrían ayudar para mejorar su diagnóstico.

Interesa destacar un punto fuerte de nuestro análisis de los resultados y es que los controles no se seleccionaron de una población sana general, sino que siempre fueron familiares no afectados con estudio genético negativo, siendo el probando un MCA definitivo y estudio genético positivo. El grupo control pudo verse afectado en cierta medida por otras enfermedades cardiovasculares, lo que de alguna manera explicaría por qué casi el 22% de los controles tenían una FEVI \leq 55%, por ejemplo (Tabla 4-14).

5.1 Análisis descriptivo y características de la serie a estudio

En cuanto a las características demográficas, los pacientes fallecidos de MSC por MCA eran más jóvenes y con mayor frecuencia

varones que los pacientes vivos diagnosticados de MCA, al igual que en otras series publicadas(162)(163), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los casos índice vivos y los sujetos fallecidos de MSC por MCA. La edad media de los pacientes vivos fue de 44 años, cifras similares a las descritas por grupos como Peters et al (45,6 años)(164), pero mayores a otros como el de Dalal et al(33 años)(165) o Hamid et al (31 años)(73), lo que pone de manifiesto la alta variabilidad en la edad de presentación de la enfermedad y quizá en relación con el predominio de las formas izquierdas en nuestra serie, que en la literatura se han asociado con una presentación más tardía (166) . Atendiendo únicamente a los casos índice, la edad media fue de 41 años.

En cuanto a los pacientes fallecidos de MSC por MCA, la edad media del fallecimiento fue de 34 años en nuestra serie, muy similar a lo reportado por Tabib et al (32 años)(167), Tavora et al(166) (37 años)o Mesrati et al(168) (36 años) y ligeramente superior a lo reportado por grupos como el de Corrado et al (169) (29 años).

A diferencia de otras series donde los síntomas predominantes fueron las palpitaciones y el síncope (170)(109) (171)(172)en los casos índice de nuestro estudio el síntoma predominante fue el síncope (48%) seguido de la disnea (38%), habiendo presentado los pacientes

fallecidos de MSC por MCA en menor medida dolor torácico, palpitaciones y síncope que los casos índice vivos (24% vs 4%, $p=0,012$; 48% vs 3%, $p<0,001$; 19% vs 3%, $p=0,02$ respectivamente).

Un 21% de los fallecidos presentaban historia familiar de MS frente al 30% de la serie global de vivos y tan solo un 9% de los casos índice (aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística). Estas cifras, junto al hecho de que en muchas ocasiones la primera manifestación de esta enfermedad sea la MSC (163)(173)(174) hace que el diagnóstico sea complicado, tal es así que cabe destacar que ningún fallecido fue diagnosticado en vida de MCA.

Los pacientes vivos estaban bajo tratamiento farmacológico con betabloqueantes, IECAs y espironolactona en proporciones muy similares a las de las series publicadas por otros grupos (127)(175). El porcentaje de pacientes tratados con amiodarona fue bajo, acorde a los datos existentes en la literatura (119)(176), dado que la exposición durante largos periodos de tiempo, como es el caso en los pacientes jóvenes con MCA, puede acarrear importantes efectos secundarios. Es por ello que la amiodarona queda relegada a un segundo escalón, tras los betabloqueantes, si estos no han sido efectivos en el control de los eventos arrítmicos.

5.2 Estimaciones de prevalencia e incidencia de MSC en nuestro entorno

La prevalencia de la enfermedad en el área de referencia del Hospital La Fe de Valencia fue de al menos 7,6 casos por 100000 habitantes, datos muy inferiores a los publicados por grupos italianos (177) y alemanes (164) con prevalencias que oscilan entre 1 de cada 2000 y 1 de cada 5000 personas respectivamente. No podemos descartar que estas cifras estén infraestimadas dadas las dificultades en su diagnóstico, cabiendo la posibilidad de que puedan existir pacientes con diagnóstico de MCA de nuestra área sanitaria controlados en otras consultas, como por ejemplo, pacientes de cardiología general con frecuencia con diagnósticos genéricos como el de “miocardiopatía”, pacientes ya trasplantados y controlados en la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco o aquellos con doble aseguramiento privado, sin control en nuestra consulta.

Además, las diferencias de nuestras cifras con lo reportado por otros grupos, podrían estar justificadas por las medidas obligatorias de *screening* más estrictas, incluyendo la realización de un ECG, que establecen previo a la práctica de actividades deportivas en países como Italia (178) y que podrían explicar el mayor número de diagnósticos de la enfermedad.

No existe en la literatura datos disponibles acerca de la prevalencia de la MCA en la población española.

La incidencia anual de MSC en la Comunidad Valenciana fue de 0,9 casos/100000 habitantes/año en el periodo comprendido entre 2008 y 2016. Estos datos son difíciles de comparar con lo existente en la literatura, ya que la gran heterogeneidad de las cohortes a estudio hace que los datos publicados sean muy dispares. Thiene et al(179), en una población del norte de Italia, describió una incidencia de MCA como causante de MSC del 20% en 60 pacientes menores de 35 años con un claro componente familiar. Anderson et al(180), en un estudio americano, no observaron ningún caso en pacientes fallecidos de manera súbita en sujetos con edades comprendidas entre los 5 y los 39 años. En cuanto a los datos de MSC por MCA entre atletas, también existen datos dispares, series como la de Suárez-Mier et al (14)establecen un 16,3% de muertes debido a MCA, dato similar al de Finocchiaro et al(181), mientras que Maron et al (182) en EEUU lo establecen en un 5%. Aunque el estudio de Aguilera et al(183) no permite determinar la incidencia en España de MSC de la MCA debido a que se desconoce el número total de MSC en nuestro país y a cuántas se les realiza autopsia, sí que nos proporciona algunos datos muy útiles. De los 3356 casos de muerte súbita estudiados de manera consecutiva en mayores de 2 años, la incidencia de MSC por MCA fue del

0,62%. Al analizar un subgrupo de 264 sujetos menores de 35 años en los que la muerte súbita ocurrió en menos de una hora desde el comienzo de los síntomas la incidencia alcanzó un valor del 6,8%.

5.3 Afectación estructural

Un dato característico y de alto valor de nuestra serie es el predominio de las formas con afectación del VI tanto en la cohorte de pacientes vivos como en la de fallecidos. Un 85% de los sujetos vivos con fenotipo de MCA presentaron afectación del VI, siendo el 53% formas exclusivas del VI. En cuanto a los pacientes fallecidos, un 86% presentaban afectación del VI, representando las formas exclusivas del VI un 47%. Históricamente la enfermedad se ha caracterizado por una participación predominante del VD pero en los últimos años se ha descrito una afectación creciente del VI. Este hecho, junto con la constatación de que esta enfermedad no está presente al nacimiento, sino que aparece progresivamente en el adulto joven, ha cuestionado tanto el término de “displasia arritmogénica del VD” como para sustituirlo en la literatura mundial por el de “miocardiopatía arritmogénica”, pues esta enfermedad no corresponde a una formación inadecuada del miocardio en su desarrollo embrionario (displasia) ni afecta con exclusividad o preponderancia al VD en todos los casos (hay formas exclusivas y otras predominantes del VI).

En aquellas series de sujetos vivos en las que se describe una participación del VI el porcentaje varía entre un 68% reportado por Mast et al(184), 84% por Sen-Chowdhry(86) o 93% por Lindstrom et al (185). La discrepancia entre las series clásicas (afectación casi exclusiva del VD) y las series más modernas, a parte de su heterogeneidad en cuanto a la población a estudio, podría justificarse por el uso creciente en estas últimas de técnicas como la RM cardiaca, SPECT y *eco-strain*, lo que permitiría identificar mayor número de sujetos con afectación del VI. En muchas ocasiones la ecocardiografía convencional no es capaz de detectar los cambios a nivel del VI que sí consigue mostrar el RTG de la RM cardiaca, el cloruro de talio del SPECT o las técnicas de *strain* ecocardiográficas.

Nuestra serie de MCA presenta una mayor presencia de formas con afectación del VI en los sujetos vivos. Algunas posibles explicaciones se listan a continuación: 1) Si la afectación del VI fuera más arritmogénica que las formas clásicas, el hecho de que nuestra serie se nutre fundamentalmente del *screening* de familiares tras una MSC (79% de los casos incluidos) podría explicar una mayor representación de las formas de MCA VI. 2) El abordaje multidisciplinar sistemático de las familias afectadas con MSC por cardiopatías familiares es una realidad en nuestro centro desde 2008, cuenta con un acuerdo explícito entre

las Consellerías de Sanidad y Justicia (DOCV 2008/8199) y es reconocida como la primera en España en actuar de esta forma. 3) Aunque no existen datos en la literatura que sólidamente permitan establecer una correlación genotipo-fenotipo estricta (186), las mutaciones en DSP se han asociado a fenotipos izquierdos (187)(156)(188) y a una mayor tasa de MSC (99)(11), especialmente si se trata de truncamientos (156), igual que como sucede para los truncamientos en FLNC, el hecho de tener una importante representación de truncamientos en ambos genes puede haber motivado una considerable afectación del VI en nuestra serie. 4) En nuestra serie es destacable una alta tasa de empleo de RM cardíaca (86%) a la hora de valorar los pacientes con MCA. Forma parte del protocolo inicial del abordaje de primer grado y una vez conocida la mutación causal se solicita sólo a los portadores de la misma. Hemos podido comprobar que la presencia de RTG subepicárdico en el VI es con frecuencia la única manifestación de la enfermedad en las formas izquierdas, pasando desapercibidas si no se implementa esta técnica de forma sistemática. 5) No podemos descartar la posibilidad de que haya un cierto efecto fundador para algunas mutaciones asociadas a la afectación del VI en nuestra serie pues 2 familias aparentemente no emparentadas con la mutación DSP L1773Yfs, 3 familias aparentemente no emparentadas con la delección de al menos el exón 21 de DSP y dos familiares con la mutación DSP Gln1453AspfsX12 (Anexo 1).

A la hora de analizar las series de fallecidos de MSC por MCA las formas con afectación del VI representan un alto porcentaje de los casos, tal y como nos demuestran las series de Aguilera et al (62%)(183), Tavora et al (88%)(166), Corrado et al (76%)(169), Robertus et al (78%)(189) y como muestran los resultados de nuestra serie con un 86% de sujetos con afectación del VI de las cuales un 47% son formas predominantes del VI.

El aumento del peso cardíaco en las formas de MCA con afectación del VI ha sido descrito en las distintas series(169)(166). En nuestra población hemos encontrado un aumento del peso cardíaco en el 60% de los sujetos fallecidos, en proporción muy similar a lo reportado por Tavora et al (52%).

En cuanto a la afectación ventricular determinada por RM cardíaca, la FEVI media de los casos índice de nuestra serie fue de 48% y la del VD de 39%, datos inferiores a los publicado en la literatura: 59% FEVI y 43% FEVD en la serie Link et al (190), 60% FEVI y 51% FEVD en la de Sen-Chowdhry et al (86), 61%FEVI y 53% FEVD en la de Mazzanti et al (175) y en probable relación con la gran heterogeneidad de los sujetos incluidos, no tratándose en todas ellas de diagnósticos definitivos de MCA por criterios *Task Force* (el 95% de los casos índice de nuestra serie cumplían diagnóstico definitivo).

5.4 Estudio genético y correlación genotipo-fenotipo

A diferencia de lo publicado en la literatura donde el gen más frecuentemente mutado en pacientes con MCA es PKP2, el 52,9% de la cohorte de pacientes vivos de nuestra serie presentaron mutaciones en DSP, seguido de mutaciones en PKP2 con un 14.7% (Tabla 5-1).

Publicación	País	Pa- cien- tes (n)	Estu- dio ge- nético posi- tivo (%)	PKP2 (%)	PG (%)	DSG2 (%)	DSC2 (%)	DSP (%)
Hospital La Fe (2018)	Es- paña	102	83,3	14,7	0	1,9	0	52,9
Den Haan (2009)(191)	EEUU	82	43 (52,4)	ND	ND	ND	ND	ND
Fressart (2010)(30)	Fran- cia	135	62 (45,9)	29,6	0	10,4	1,5	4,4
Klauke (2010)(192)	Ale- mania	23	13 (56,5)	26,1	0	8,7	8,7	8,7
Cox (2011)(193)	Ho- landa	147	89 (60,5)	53,1	0	3,4	1,4	0,7
Ohno (2013)(194)	Japón	35	20 (57,1)	25,7	-	5,7	2,9	14,3
Alcalde (2014)(195)	Es- paña	30	19 (63,3)	43,3	0	10	3,3	6,7
Brun (2014)(196)	EEUU, Italia	67	8 (11,9)	7,5	0	3	0	1,5

Publicación	País	Pa- cien- tes (n)	Estu- dio ge- nético posi- tivo (%)	PKP2 (%)	PG (%)	DSG2 (%)	DSC2 (%)	DSP (%)
Groeneweg (2015)(197)	EEUU, Ho- landa	439	237 (54)	46	0,4	3,9	1,1	2,5
Kato (2015)(198)	Japón	57	26 (45,6)	19,3	-	12,3	1,8	5,3
Medeiros-Do- mingo (2016)(199)	Suiza	14	8 (57,1)	7,1	7,1	35,7	7,1	7,1
Sen- Chowdhry (2008)(78)	Ingla- terra	42	15 (35,7)	2,3	0	2,3	0	30,9

Tabla 5-1. Comparación de los resultados de los estudios genéticos en pacientes con MCA en las distintas series publicadas en la literatura. DSC2: desmocolina 2; DSG2: desmogleína 2; DSP: desmoplaquina; PKP2: placofilina; PG: placoglobina. Modificado de Xu et al (186)

Estas diferencias en cuanto al sustrato genético de la MCA pueden estar en relación con el fenotipo de la misma, dado que en las series donde predominan las formas con afectación del VI, como es el caso del grupo de Sen-Chowdhry et al (78) y el nuestro, el gen más frecuentemente mutado es DSP (30,9% y 52,9% respectivamente).

En cuanto a la cohorte de pacientes fallecidos de MSC por MCA todos los sujetos con afectación del VD eran portadores de mutaciones en PKP2, en los sujetos con afectación del VI un 58% (11 casos) presentaban mutaciones en FLNC y un 21% (4 casos) mutaciones en DSP.

Sin embargo, en las formas de afectación biV el 50% de los fallecidos eran portadores de mutaciones en DSP, distribuyéndose el resto entre PKP2 (21%), TMEM43 (17%) y LMNA, TTN Y DES (7%). No existen datos en la literatura que relacionen el sustrato genético con la forma de afectación ventricular en pacientes fallecidos de MSC por MCA.

Un análisis rápido del fenotipo de los pacientes fallecidos por MSC por MCA (Tabla 4-4) nos hace pensar que, cuando estemos ante una forma izquierda, el gen mutado con mayor frecuencia de nuestra serie será FLNC, si se trata de formas biV lo más frecuente será que estemos ante mutaciones en DSP mientras que en las formas derechas tendremos que sospechar mutaciones en PKP2 (Figura 5-1). Todas las mutaciones en FLNC son truncamientos (pues no existe a fecha de hoy suficiente evidencia como para poder incluir como patogénica o probablemente patogénica la presencia de mutaciones no radicales en este gen) y afectan al dominio rod de la proteína. Algunos de estos casos se han incluido en una reciente publicación en la que participa nuestro grupo, asociando este tipo de mutaciones en este gen a fenotipo de MCA VI y miocardiopatía dilatada con alta carga arrítmica (200).

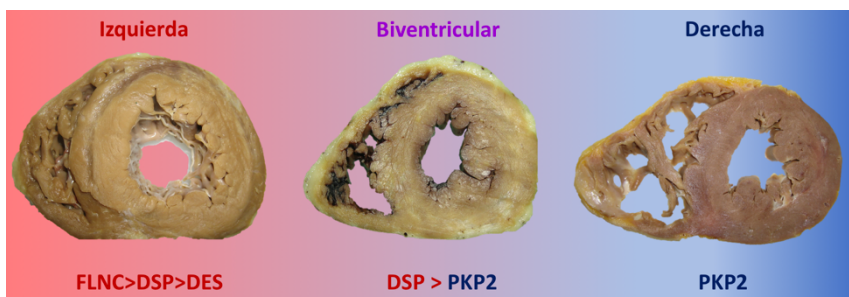


Figura 5-1. Distribución de las mutaciones atendiendo al fenotipo en la cohorte de sujetos fallecidos por MSC por MCA. DES: desmina; DSP: desmoplaquina; FLNC: filamina C; PKP2: placofilina.

En la cohorte de sujetos vivos un 76% presentaban mutaciones no descritas previamente en la literatura, un 77% eran mutaciones radicales en genes responsables de MCA y en un 18% asociaban estados genéticos complejos (más de una mutación patogénica o probablemente patogénica o VUS en genes responsables de MCA).

Siguiendo con el esquema utilizado en la cohorte de fallecidos de análisis rápido del genotipo-fenotipo de predominancia ventricular en nuestra serie, la Figura 5-2 muestra que si existe afectación del VI (VI predominante o biV), las mutaciones suelen localizarse en DSP, mientras que, si el fenotipo es de MCA VD, las mutaciones suelen afectar a PKP2, todo ello de acuerdo con lo publicado en la literatura, pero con una predominancia de mutaciones en DSP puesto que nuestra serie cuenta con un alto porcentaje de afectación del VI

Es destacable que, de acuerdo con la literatura, en nuestra serie también pudimos comprobar que la presencia de estados genéticos complejos (dos mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas) ocasionan una manifestación más precoz del fenotipo (Tabla 4-9). A pesar de esto, no encontramos una sobrerrepresentación de los sujetos con estados genéticos complejos en el grupo de fallecidos por MSC por MCA (Tabla 4-8).

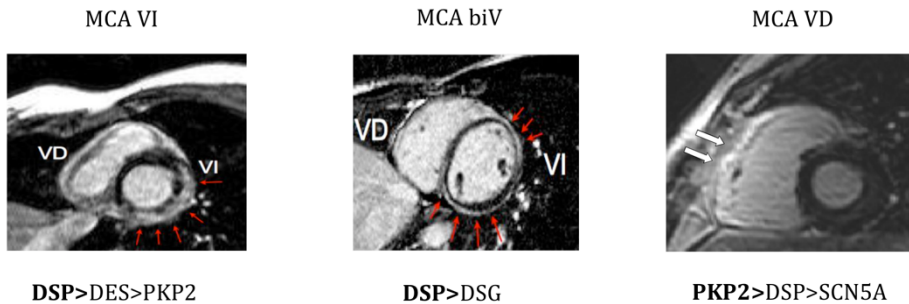


Figura 5-2. Distribución de las mutaciones atendiendo al fenotipo en la cohorte de pacientes vivos con MCA. DES: desmina; DSP: desmoplaquina; DSG2: desmogleína 2; MCA biV: miocardiopatía arritmogénica biventricular; MCA VD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCA VI: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo; PKP2: placofilina; SCN5A: subunidad alfa 5 del canal del sodio voltaje dependiente.

A pesar de que los datos publicados lo sugieren (156), en nuestra serie, ni los estados genéticos complejos ni la existencia de mutaciones radicales se asoció con la presencia de hipertrabeculación, tampoco lo hizo la edad.

5.5 Nuevas aportaciones de la resonancia magnética cardíaca

5.5.1 Análisis del realce tardío de gadolinio

La presencia de RTG como marcador subrogado de la infiltración fibroadiposa que caracteriza la MCA no está recogido en los criterios *Task Force* vigentes, sin embargo son numerosos los artículos que estudian su presencia(201)(202)(203)(158)(204)(205). En la presente tesis doctoral no se ha analizado el RTG en el VD dado el escaso grosor de su pared, lo que conlleva a un alto grado de subjetividad, falta de reproducibilidad y especificidad a la hora de su análisis(206)(207)(208)(209). Sin embargo, el porcentaje de fibrosis identificada por otros grupos en la literatura a nivel del VD oscila entre el 16%-60% de los sujetos(210)(205)(158)(85).

A nivel del VI los porcentajes de afectación ventricular también muestran grandes discrepancias entre la series publicadas, en probable relación con el diferente sustrato genético de cada una de ellas. En nuestra serie el 46% de los sujetos presentaban RTG en la RM cardíaca (Tabla 4-11), datos concordantes con los publicados por Andrews et al (50%)(204), Ragestar et al(33%)(158), Hunold et al (30%)(201), pero inferiores a los descritos por Sen-Chowdhry et al (77,5%)(86) o Marra et al (61%)(205) y superiores a los reportados por grupos

como Tandri et al (15%)(210) y El Ghannudi et al (14%)(203). En cuanto a la localización del RTG, la región más afectada en nuestra serie fue la inferior (69%), seguido de la lateral (50%) e inferolateral (43%) (Figura 4-7), valores similares a los publicados por Sen-Chowdhry et al (86) en cuanto a la afectación de la cara inferior (84% de sus pacientes tenían afectación inferior) pero menores a nivel inferolateral (85% de los pacientes de su serie mostraron afectación inferolateral) y mayores a nivel lateral (18% de sus pacientes exhibían RTG en la cara lateral). Por el contrario, en la serie de Marra et al (205) la región más afectada fue la cara lateral (43%) seguida de la inferolateral con un 39%. Es posible que parte de estas diferencias se deban a la falta de estandarización en la localización de nomenclatura utilizada, en general subjetiva (por ejemplo, hasta donde alcanza la afectación inferior pura en comparación con la inferolateral). Nuestro trabajo, de forma destacable, muestra una buena correlación entre la localización del RTG en las RM cardíacas de los pacientes vivos con la extensión de la infiltración fibroadiposa de la serie de los fallecidos.

Sin embargo, en cuanto al patrón de afectación tanto nuestra serie como la de Sen-Chowdhry et al mostraron datos similares, 67% de patrón subepicárdico y 15% intramiocárdico de nuestra serie (Tabla 4-11) frente a un 76% subepicárdico y 18% intramiocárdico descrito por Sen-Chowdhry et al.

La detección de la fibrosis mediante el RTG nos permite identificar aquellas zonas cicatriciales donde la combinación de la escara, conducción lenta y una repolarización prolongada proporcionan el sustrato para la creación de arritmias ventriculares(204)(211). De manera similar a lo publicado en la miocardiopatía hipertrófica(212)(213), quisimos analizar la relación entre la cantidad de RTG, la FEVI y la carga arrítmica medida en el Holter. Tal y como esperábamos demostrar, en nuestros pacientes con MCA existe una correlación directa (aunque modesta) entre el la cantidad de fibrosis y el número de EV ($r=0,677$, $p=0,002$) e inversa entre la fibrosis y la FEVI ($r=-0,683$, $p<0,001$) (Figura 4-8) , poniendo de manifiesto que la presencia de fibrosis es pro-arrítmica e influye negativamente en la FEVI.

5.5.2 Strain y disincronía radial del VI

La presente tesis doctoral describe, por primera vez, un patrón detallado de disfunción del VI en pacientes con MCA con afectación del VI. Como hallazgos principales destacan: 1) los pacientes presentan una alteración mecánica y de la función sistólica del VI en comparación con los controles, 2) la FEVI y la disincronía radial son los parámetros más discriminatorios entre controles y sujetos con MCA con afectación del VI con una sensibilidad del 71,4 % (si presentan al menos uno de los dos valores alterados) para una especificidad del 100% (Tabla 4-15), siendo una FEVI $<48,5\%$ y una disincronía radial $> 70\text{ms}$

los valores de corte en esta muestra a estudio que, de ser añadidos a los actuales criterios *Task Force*, permitiría una reclasificación del 30% de los pacientes desde las categorías límite y posible de MCA a la categoría definitiva y 3) las alteraciones del *strain* afectan a todo el VI de manera homogénea, mientras que la disincronía presenta un patrón de afectación más regional, involucrando normalmente a los segmentos apical e inferolateral.

Dadas las limitaciones para la identificación de pacientes con MCA con afectación del VI, el segundo punto referido en el párrafo anterior es de gran importancia. Para su análisis seguimos el razonamiento de los criterios *Task Force*, considerando puntos de corte con una especificidad del 100% para cada parámetro del VI, a pesar de que tuvieran valores de sensibilidad bajos. Asumimos el reto de comprobar si podíamos mejorar los actuales criterios *Task Force* para identificar a pacientes con MCA con afectación del VI. Evidentemente, los puntos de corte identificados para el VI en esta tesis por primera vez (nunca reportados en la literatura) son diferentes de los puntos de corte publicados para el VD (82) probablemente debido a diferencias en la dispersión mecánica del VD y del VI (parámetros de VI de la presente tesis: Disincronía radial >70 ms y disincronía circunferencial >55,6 ms, para una especificidad del 100% y valores de sensibilidad del 54,3% y 31,4%, respectivamente versus parámetros de VD repor-

tados en la literatura: disincronía longitudinal >113.1 ms y disincronía circunferencial >177.1 ms, con una sensibilidad del 59% y 66% y una especificidad del 95% y 83%, respectivamente, pero con una sensibilidad sólo del 22% cuando se busca una especificidad del 100%, según las curvas ROC publicadas).

Más allá de su modesto papel actual en los criterios *Task Force*, la RM cardíaca puede proporcionar una información valiosa adicional en la categoría I (disfunción ventricular global y regional a partir del análisis de cine, no sólo en el VD sino también en el VI) y en la categoría II (caracterización tisular a partir del análisis del RTG). La adición de nuestros criterios propuestos ayudaría a mejorar la sensibilidad de los criterios *Task Force* sin perder especificidad, mediante la evaluación del VI en la categoría I (disfunción global o regional y alteraciones estructurales).

5.5.2.1 Valoración de la disfunción ventricular

En nuestra serie, hemos encontrado una baja tasa de dilatación ventricular con los criterios de corte habituales para ecocardiografía y RM cardíaca, tanto del VD como del VI, a excepción de los casos de MCA biV (Tabla 4-5).

El punto de corte para considerar la FEVI disminuida en pacientes con MCA con afectación del VI normalmente se ha establecido

en valores por debajo del 55%(86) (84)(203). Diferentes trabajos centrados en la MCA con afectación del VI muestran una FEVI inferior al 55% en el 24-56% de los pacientes(74)(203), mientras que en nuestra serie fue ligeramente superior (71,4%). Por lo que respecta a los volúmenes del VI, un aumento del volumen del VI estaba presente en el 26% de nuestros pacientes con MCA con afectación del VI ($VTDVI_i > 98 \text{ ml/m}^2$) (Tabla 4-14), que es similar al 24% reportado previamente(74). Sin embargo, estos parámetros identificaron menos pacientes que la FEVI para una especificidad del 100% (Tabla 4-15). Como era de esperar, los parámetros de *strain* se correlacionaron de una manera adecuada con la FEVI, por lo que a mayor grado de deformación ventricular, mayor era la FEVI obtenida. En consecuencia, añadir la cuantificación del strain apenas reportó mejoría en la identificación de pacientes con respecto a la clasificación obtenida con los resultados de la FEVI. Sorprendentemente, los valores de disincronía se correlacionaron con la FEVI y el *strain* en menor medida. Estos resultados nos han permitido considerar la FEVI y la disincronía como parámetros complementarios para mejorar la detección de pacientes con MCA.

Aunque no ha sido abordado en la presente tesis, conviene destacar que algunos estudios recientes han evaluado el *strain* de VD y la disincronía en pacientes con MCA(214)(215)(82) . Sus resultados su-

gieren que la evaluación del *strain* también podría ser una herramienta útil para el diagnóstico diferencial de la MCA con arritmias idiopáticas del tracto de salida del VD (caracterizadas por una menor disincronía en las 3 direcciones que en pacientes con MCA)(214) y sarcoidosis (caracterizada por un *strain* longitudinal normal o disminuido con un *strain* circunferencial normal)(216)(217).

5.5.2.2 Alteraciones segmentarias de la contractilidad

Las alteraciones de la contractilidad del VI no fueron infrecuentes en nuestros pacientes (30,3%) (Tabla 4-14), en concordancia con los datos publicados en la literatura (40-80%)(86)(78), y su presencia se asoció con un menor *strain* y/o mayor disincronía (Figura 4-11). La pared inferolateral del VI ha sido ampliamente reconocida como parte del “nuevo triángulo de la displasia” en pacientes con MCA, junto con la región subtricuspídea y el TSVD(6). También se ha descrito la región epicárdica y/o intramiocárdica como ubicaciones típicas del RTG(78). De acuerdo con la literatura, nuestros resultados indican que las regiones apical e inferolateral presentan tanto RTG (Tabla 4-14) como un comportamiento disincrónico, extendiéndose a la pared anteroseptal en algunos casos (Tabla 4-14, Figura 4-11-B, Figura 4-12). Contrariamente a lo esperado, la distribución de las regiones hipocinéticas (caracterizadas por una disminución global del pico de *strain*) afectaban a todo el VI de manera global (Figura 4-11A),

a diferencia de la disincronía, que presentaba un comportamiento más regional. Como nueva explicación de los cambios fisiopatológicos que acontecen en la MCA, postulamos que el comportamiento variable entre el *strain* y la disincronía pueden arrojar información diferente sobre la afectación mecánica del miocardio. De una manera más específica, nuestros resultados sugieren dos mecanismos independientes relacionados con la disfunción del VI. Por un lado, una disminución global del *strain* del VI y, por otro, una disfunción del VI regional con una contracción miocárdica localmente retrasada en la región apical inferolateral en relación con la presencia de RTG. Pacientes con diagnóstico definitivo de MCA pueden exhibir estos dos mecanismos, solo uno de ellos, o ninguno. Estos resultados abren nuevas preguntas acerca de las causas e implicaciones de estos mecanismos: ¿cuál de ambos es el marcador más temprano?, ¿cuál está asociado con una mayor carga arrítmica?.

5.6 Nuevas aportaciones del electrocardiograma de superficie

5.6.1 ECG de superficie con análisis convencional: derivaciones de cara inferior y bajos voltajes

Las características histopatológicas que definen la MCA (pérdida de miocardio ventricular y sustitución por tejido fibroadiposo)

se reflejan en el ECG de superficie a nivel del complejo QRS en forma de cambios en su duración, morfología y amplitud(218). Aunque en los criterios *Task Force* actuales el ECG de superficie juega un papel fundamental participando tanto en los criterios menores como mayores, estos se centran fundamentalmente en el VD(75).

Con el objetivo de identificar rasgos característicos de la MCA con afectación del VI, comparamos ECGs de pacientes con MCA con afectación del VI con controles. La afectación exclusiva del VI se asoció significativamente a un voltaje menor de la onda R en las derivaciones I, II y aVF y de la onda S en aVR, mientras que los sujetos con afectación biV mostraron voltajes menores de la onda R en las derivaciones II y aVF (Tabla 4-18, Figura 4-13), características nunca descritas previamente en la literatura. La pérdida de miocardio es un rasgo importante de la MCA y probablemente sea la causa de la reducción de la amplitud del QRS. Dicha reducción de la amplitud del complejo QRS ha sido descrito anteriormente, pero afectando a las derivaciones precordiales y en series mayoritariamente de MCA con afectación del VD(219)(218) .

Acorde a lo descrito previamente, la presencia de ondas T negativas en derivaciones laterales e inferiores se asocia a afectación del VI, siendo un marcador con baja sensibilidad pero alta especificidad (220)(218). Los pacientes con MCA con afectación exclusiva del VI de

nuestra serie presentaron mayor porcentaje de ondas T negativas en II y V6 que en los controles sanos (20% y 24% vs 2,7%) mientras que los sujetos con afectación biV mostraron mayor proporción de ondas T negativas en las derivaciones II, aVL y V6 (Tabla 4-18). Se ha postulado que la inversión de la onda T se deba a retrasos en la conducción y dilatación ventricular, siendo más bien una alteración secundaria que primaria de la repolarización(220)(221).

La fragmentación del QRS representa un retraso en la despolarización ventricular debido a la infiltración fibroadiposa. Múltiples trabajos(222)(223)(224) han descrito su presencia en pacientes con MCA con prevalencias que oscilan el 51-61% y que llegan a aumentar hasta el 99% cuando se emplean las derivaciones de Fontaine(218), sin embargo la fragmentación del QRS es muy prevalente en otras enfermedades como la miocardiopatía isquémica(225)(226), síndrome de Brugada(227) o incluso sujetos sanos(228) por lo que su uso de manera aislada tiene un valor muy limitado. En nuestra serie, los pacientes con MCA con afectación exclusiva del VI presentaron mayor número de QRS fragmentados en II, III, aVF, aVR y V3 y un mayor número de derivaciones con fragmentación del QRS que los controles (Tabla 4-18), aunque en el análisis multivariado, sólo la fragmentación del QRS en II, aVF y V3 mantuvieron la significación estadística (Tabla 4-18). Es destacable que el modelo generado para identificar

los sujetos con afectación del VI presentó un alto grado de solapamiento entre los sujetos afectados de MCA y los controles, lo cual obligaría a tenerlo en cuenta siempre dentro de un compendio de criterios y nunca de forma aislada, filosofía acorde con los actuales criterios *Task Force*.

5.6.2 Electrocardiograma de superficie con análisis avanzado

5.6.2.1 Análisis del vectocardiograma

El VCG es una herramienta utilizada fundamentalmente en los años 70 y 80 para detectar hipertrofia ventricular(229), bloqueos de rama(230) e infartos agudos de miocardio(231)(232) gracias a su capacidad para analizar la trayectoria descrita por la actividad eléctrica cardíaca a partir de las 12 derivaciones ECG estándar mediante la *Transformada Inversa de Dower*(233). Hoy en día su uso clínico se encuentra básicamente limitado en prever la tasa de respuesta a la resincronización cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca y bloqueo de rama izquierda(234).

Escasas publicaciones han analizado el papel del VCG en la MCA. *Peters et al* (229)describieron de manera visual que aquellos pacientes con MCA con retrasos en la activación terminal y ondas épsilon presentaban una orientación más vertical del VCG en el plano

frontal del VD. Mientras que *Cortez et al* (235) encontraron diferencias en los ángulos ortogonales en las derivaciones precordiales derechas entre el QRS y la onda T, en las magnitudes de los vectores en las derivaciones precordiales derechas y en el promedio espacial de los ángulos QRS-T entre los pacientes con MCA con afectación del VD y controles sanos.

La presente tesis doctoral ha analizado de manera novedosa el papel del VCG en pacientes con MCA con afectación del VI comparándolo con el de controles. En primer lugar, cabe destacar la capacidad de los indicadores analizados (R^2 , S, D1 y D2) para caracterizar y evaluar la trayectoria del VCG durante el complejo QRS (Tabla 4-19, Figura 4-16). Cada uno de estos indicadores evalúa el grado de torsión que presenta esta trayectoria, tres de ellos (R^2 , D1 y D2) basados en el plano que mejor se ajusta a los puntos del VCG, y el último (S), siendo un parámetro que sólo depende del propio VCG al analizar las variaciones de la trayectoria del mismo, de modo que a mayor número de cambios de dirección, mayor será la complejidad. En segundo lugar, los resultados descritos muestran diferencias significativas en los indicadores propuestos entre los sujetos con MCA con afectación del VI y los controles, presentado los primeros una distancia del VCG respecto al plano mayor, una trayectoria más compleja y un menor nivel de ajuste del VCG al plano, todo ello indicativo de un mayor grado de torsión del VCG durante el QRS en los pacientes con MCA. De todos los

indicadores, la Simplicidad (S) es el que mayores diferencias entre grupos presenta ($0,25 \pm 0,05$ vs $0,33 \pm 0,06$) (Tabla 4-19). Su uso de manera combinada con otros parámetros nos podría permitir incrementar la sensibilidad en la detección de la MCA mediante ECG de forma conjunta con los criterios *Task Force*, especialmente dentro del *screening* de familiares, si se pudiera implementar en la lectura automática de los electrocardiógrafos convencionales.

5.6.2.2 Análisis de la amplitud de señal

Siguiendo con el objetivo de identificar nuevos criterios del ECG basados en la amplitud del ECG que nos permitan identificar a los pacientes con MCA con afectación del VI analizamos de manera novedosa, el voltaje del ECG de 39 pacientes diagnosticadas de MCA con afectación del VI y de 43 controles.

En nuestro novedoso análisis, el nivel medio de la amplitud de la señal (midLevel) fue significativamente menor en I, II, aVF y mayor en aVR, demostrando además que la señal se concentra en un escaso margen de amplitud (difLevel) en I, II, aVR y V3 (Figura 4-17). Sin embargo, en el análisis multivariado sólo el midLevel en AVR y difLevel en V3 mantuvieron su significación permitiéndonos crear un modelo con ambas variables que mostró una modesta sensibilidad de 0,7, es-

pecificidad de 0,76, AUC de 0,83 y precisión de 0,73 para el diagnóstico de MCA. Estos resultados para V3 en ECGs rutinarios realizados en consulta externa deben tomarse con precaución, pues la posición de los electrodos en precordiales puede ser variable y no del todo precisa. Es conocido que la presencia de bajos voltajes en el plano frontal (habitualmente medido como menos de 5mm de amplitud del QRS) es un marcador de MCA con afectación del VI (236)(237), pero llama la atención que la amplitud de la señal más predictiva se localizara en aVR y no en derivaciones de cara inferior. Sería conveniente ampliar este análisis a un grupo mayor de pacientes y controles para valorar la posibilidad de implementar el análisis de la amplitud de la señal del ECG en la evaluación de criterios Task Force, hasta ahora no descrito en la literatura, permitiéndonos mejorar los criterios diagnósticos actuales.

5.7 Nuevas aportaciones de la biología molecular:

miRNAs plasmáticos

En la presente tesis doctoral hemos querido analizar el papel de los miRNAs plasmáticos como biomarcadores útiles en el diagnóstico de MCA. Además de identificar un patrón específico, podríamos avan-

zar en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad y, mucho más adelante, contribuir a buscar nuevas dianas en su tratamiento (que hasta ahora es sólo sintomático).

Para su potencial transferencia a la práctica clínica es esencial la estandarización de las técnicas de cuantificación. En esta estandarización se incluyen tanto variables preanalíticas (ayuno, medicación, comorbilidades, procesamiento de la muestra...) como analíticas. A nivel analítico diversas limitaciones técnicas deben ser solucionadas para asegurar la reproducibilidad que requieren los biomarcadores (130). Así, como se comenta en el apartado de resultados, problemas de reproducibilidad y estabilidad de nuevos reactivos no han permitido validar los resultados de los miRNAs maduros obtenidos en el *array*. Este problema será solucionado próximamente.

En los resultados del *array* identificamos un perfil de miRNAs de interés que, tal y como sucede repetidamente en la literatura, no coincidía con los miRNAs disregulados publicados por otros autores en las escasas publicaciones disponibles sobre MCA y miRNAs (Figura 4-19, Tabla 4-20)(147)(148).

La validación de los precursores de miRNAs seleccionados no pudo confirmar las diferencias de expresión observadas en el *array* en

la mayoría de los casos, a pesar de haber utilizado una técnica de mayor precisión (como es la qRT-PCR en comparación con las técnicas de fluorescencia del *array*). El abordaje de las nuevas ómicas ha sido tradicionalmente el de iniciar una fase de exploración en la que se hace una evaluación de todos los miRNAs descritos hasta el momento. En nuestro caso, debido a nuestra experiencia en el campo y a lo aceptado en la literatura, optamos por realizar arrays de miRNAs de la plataforma Affymetrix que hasta la fecha había demostrado ser la plataforma más actualizada en cuanto a cantidad de sondas a analizar. Teniendo en cuenta el precio de un array por muestra incluida en el estudio (700 euros) no es siempre posible hacer una fase de exploración suficientemente sólida como para obtener conclusiones únicamente de esta técnica ya que el número de muestras a analizar se limita enormemente por motivos económicos. Por ello, decidimos realizar un array con 12 muestras y una fase de validación por qRT-PCR (25 euros/muestra) con el resto de plasmas recogidos. Así garantizábamos el estudio de un número mayor de muestras mediante una técnica de mayor precisión. Sin embargo, como ya hemos mencionado, algunos de los resultados obtenidos en el array no han podido ser confirmados en la fase de validación. Esto puede ser debido a diversos factores pero principalmente por el diseño experimental de la fase exploratoria. La literatura y los avances tecnológicos han demostrado que la tecnología de arrays ha sido ampliamente superada por

la secuenciación masiva de RNA, lo que nos lleva a aceptar que, de tener que iniciar este estudio ahora y no tener restricciones económicas, no repetiríamos este diseño experimental, sino que optaríamos por realizar secuenciación masiva de RNA en un número mayor de muestras en la fase exploratoria, asegurando una fase de validación más robusta.

En relación al mir-1271 sí se confirmaron diferencias relevantes en su expresión según el grupo clínico analizado (Tabla 4-21). Dado que nuestra serie es mucho más rica en formas con afectación del VI, los resultados en MCA VD deben ser tomados con precaución (N=5), si bien muestran diferencias significativas con los controles y los pacientes con MCA VI. Es curioso el comportamiento de este mir-1271 en los pacientes portadores de mutación sin expresión del fenotipo. En ellos su expresión está incrementada, a pesar de que presentan el mismo sustrato genético (mutaciones más frecuentemente en DSP) que sus familiares afectados con MCA VI en quienes ese pre-mir se encuentra infraexpresado (Figura 4-21).

La revisión de la literatura disponible sólo ha arrojado dos artículos de interés. En uno de ellos se relaciona la sobreexpresión de miR-1271 con el desarrollo de resistencia insulínica (238). En el segundo se identifica *calpain small subunit 1* (capn4) como diana del miR-1271 y demuestra que la sobreexpresión de miR-1271 produce

inhibición de la proliferación celular y de la vía del Wnt (239) de forma análoga a lo demostrado en la literatura en la fisiopatología de la MCA. Revisando esos artículos sobre MCA y supresión de la vía Wnt se observa que se trataba de formas clásicas con afectación del VD y mutaciones en PKP2, concordante con nuestros hallazgos de niveles elevados en pacientes con MCA VD. En las formas de MCA con afectación de VI otras vías de señalización celular podrían entrar en juego. La ampliación de nuestra serie, la cuantificación repetida en distintos momentos de la enfermedad en nuestros pacientes y el desarrollo de modelos *in vitro* permitirán esclarecer algunos de estos interrogantes.

A modo de hipótesis planteamos que es posible que este mir sea liberado con mayor intensidad en formas iniciales de la enfermedad (portadores de mutación fenotipo negativo) suprimiendo la vía del Wnt y activando la adipogénesis, igual que si se afecta el VD en pacientes MCA VD establecida. Sin embargo, cuando la cardiopatía estructural ya es identificable en el VI, este mir no parece liberarse al torrente sanguíneo, disminuyendo su expresión drásticamente hasta situarse por debajo de los controles (no significativamente en esta serie, posiblemente en relación al reducido tamaño muestral) lo que explicaría que el proceso de fibrosis estuviese más activo que el de adipogénesis. Es posible que la mayor masa del VI en comparación con el VD y el predominio de la fibrosis sobre la adipogénesis que hemos observado

en las autopsias de nuestra serie de fallecidos con MCA VI y biV, justifiquen que la afectación del VI “enmascare” el patrón del VD.

Las diferencias en los miRNAs que hemos estudiado en esta tesis doctoral y los que han identificado los otros dos trabajos publicados sobre miRNAs y MCA (147)(148) puede deberse a diferencias en el procesamiento preanalítico de la muestra (ausencia de estandarización de protocolos), las tecnologías empleadas para la medición de los miRNAs o las técnicas bioinformáticas utilizadas en el análisis de los datos. Analizándolo todo de forma global, tal y como la Sociedad Europea de Cardiología recomienda (240), no es relevante que se identifique un único miRNA disregulado, sino que se defina un perfil diferencial de expresión (unos miRNAs sobre y otros infraexpresados) que, combinados con otras aproximaciones clínicas, permitan responder a una pregunta dada. Si estamos hablando de tratar de realizar un diagnóstico de MCA tan precoz como sea posible, esas aproximaciones con las que pueden ser combinados los resultados de los miRNAs son la edad y el sexo, los propios criterios *Task Force* y modificaciones que puedan hacerse sobre ellos (incluyendo quizás otros datos del electrocardiograma o la RM cardíaca, tal y como se ha presentado en esta tesis). A partir de ahora, como línea de trabajo, buscaremos un *score* global que mejore la rentabilidad en el diagnóstico de MCA basado en los resultados de esta tesis.

Capítulo 6

CONCLUSIONES

1. La prevalencia estimada de miocardiopatía arritmogénica en la provincia de Valencia es de al menos 7,6/100000 habitantes y la incidencia de muerte súbita cardíaca por miocardiopatía arritmogénica de al menos 0,9/100000 habitantes/año.
2. La forma predominante de miocardiopatía arritmogénica en la cohorte de pacientes vivos con fenotipo estructural de la enfermedad fue la miocardiopatía arritmogénica con afectación del ventrículo izquierdo con un 85% de los casos, siendo un 54% formas con afectación exclusiva del VI.
3. La forma predominante de miocardiopatía arritmogénica en la cohorte de pacientes fallecidos de muerte súbita cardíaca fue la izquierda con un 47% de los casos, seguida muy de cerca por la biventricular con un 39%, siendo la afectación del ventrículo izquierdo un rasgo mayoritario y característico de nuestra serie.
4. Las mutaciones en DSP fueron las predominantes en la serie global con un 43%. En la cohorte de pacientes vivos DSP fue el gen responsable más frecuente en las formas con afectación del ventrículo izquierdo mientras que PKP2 lo fue en las formas derechas. En la cohorte de sujetos fallecidos PKP2 fue el gen responsable de todos los casos de afectación del ventrículo

derecho, FLNC fue el mayoritario (58%) en las formas de afectación del ventrículo izquierdo y DSP en las formas biventriculares (50%).

5. Los sujetos portadores de dos variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes responsables de miocardiopatía arritmogénica presentaban con mayor frecuencia criterios *Task Force* definitivos y se encontraban significativamente más sintomáticos (dolor torácico, síncope) que aquellos sujetos con una sola mutación en genes responsables de la enfermedad.
6. El realce tardío de gadolinio en la resonancia magnética cardiaca mostró una afectación predominante sobre la región inferior (69%) y lateral (50%) del ventrículo izquierdo. Exhibiendo los pacientes con más fibrosis una mayor carga arrítmica y una menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
7. La inclusión en los criterios *Task Force* de la disincronía radial del ventrículo izquierdo y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con unos puntos de corte de 70 msec y 48,5% respectivamente, reclasificaría al 30% de los pacientes de cate-

rías límite o posible a un diagnóstico definitivo de miocardiopatía arritmogénica, ayudando a mejorar el diagnóstico de las formas con afectación del ventrículo izquierdo.

8. Los pacientes con miocardiopatía arritmogénica con afectación del ventrículo izquierdo de nuestra serie muestran rasgos en el electrocardiograma no recogidos en los actuales criterios *Task Force* como son: voltajes menores del QRS, mayor número de QRS fragmentados y ondas T negativas especialmente a nivel de la cara inferior del electrocardiograma.
9. El análisis del vectocardiograma de los pacientes con afectación del ventrículo izquierdo de nuestra serie muestra una distancia del vectocardiograma respecto al plano mayor, una trayectoria más compleja y un menor nivel de ajuste al plano que el vectocardiograma de los sujetos sanos. Indicativo de un mayor grado de torsión.
10. La amplitud de la señal que concentra la energía del electrocardiograma se encuentra reducida en los pacientes con afectación del ventrículo izquierdo de nuestra serie.
11. Los *arrays* de expresión de miRNAs realizados en plasma de pacientes y controles demostraron que tanto miRNAs maduros como precursores permitían diferenciar entre ambos grupos.

En la fase de validación, el pre-miRNA mir-1271 plasmático permitió identificar los pacientes, así como diferenciar entre afectaciones izquierda y derecha.

12. Es necesario validar los resultados obtenidos a nivel del electrocardiograma, resonancia magnética cardíaca y miRNAs en sangre periférica en una población de mayor tamaño y que también se incluyan sujetos afectados de otras patologías cardíacas (ej miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada) para validar la especificidad de nuestros hallazgos para MCA.

Capítulo 7

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray B. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): A review of molecular and clinical literature. *J Genet Couns.* 2012;21(4):494–504.
2. Thiene G. The research venture in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A paradigm of translational medicine. *Eur Heart J.* 2015;36(14):837–46.
3. Baykan A, Olgar Ş, Argun M, Özyurt A, Pamukçu Ö, Üzümlü K, et al. Different clinical presentations of Naxos disease and Carvajal syndrome: Case series from a single tertiary center and review of the literature. *Anatol J Cardiol.* 2015 May;15(5):404–8.
4. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, et al. Right ventricular dysplasia: A report of 24 adult cases. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 1982;4(1):97–111.
5. Corrado D, Basso C, Pilichou K, Thiene G. Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart.* 2011;97(7):530–9.
6. Te Riele ASJM, James CA, Philips B, Rastegar N, Bhonsale A, Groeneweg JA, et al. Mutation-positive arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: the triangle of dysplasia displaced. *J Cardiovasc Electrophysiol.*

2013;24(12):1311–20.

7. McCrohon J a. Left Ventricular Involvement in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2002;105(11):1394–1394.
8. Gallo P, D'Amati G, Pelliccia F. Pathologic evidence of extensive left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Hum Pathol*. 1992;23(I):948–52.
9. McMahon T, Zijl PCM Van, Gilad AA. NIH Public Access. 2015;27(3):320–31.
10. Orgeron GM, Calkins H. Advances in the Diagnosis and Management of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2016;18(6).
11. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JDH, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J*. 2015;36(14):847–55.
12. Daliento L, Turrini P, Nava A, Rizzoli G, Angelini A, Buja G, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young

- versus adult patients: similarities and differences. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(3):655–64.
13. Nava A. Familial Occurrence of Right Ventricular Dysplasia : A Study Involving Nine Families. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(5):1222–8.
 14. Suárez-Mier MP, Aguilera B. Causas de muerte súbita asociada al deporte en España. *Rev Esp Cardiol.* 2002;4(55):71–5.
 15. Ruwald AC, Marcus F, Estes 3rd NA, Link M, McNitt S, Polonsky B, et al. Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopath. *Eur Hear J.* 2015;36(27):1735–43.
 16. Philips B, Cheng A. 2015 Update on the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol.* 2015;31(1):1.
 17. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet.* 2009 Apr 11;373(9671):1289–300.
 18. Pelzer T, Schumann M, Neumann M, deJager T, Stimpel M, Serfling E, et al. 17Beta-Estradiol Prevents Programmed Cell Death in Cardiac Myocytes. *Biochem Biophys Res Commun.*

- 2000;268(1):192–200.
19. Bauce B, Frigo G, Marcus FI, Basso C, Rampazzo A, Maddalena F, et al. Comparison of Clinical Features of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Men Versus Women. *Am J Cardiol.* 2008;102(9):1252–7.
 20. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Clínica y genética en el síndrome de QT largo. *Rev Española Cardiol.* 2007 Jul 1;60(7):739–52.
 21. Danieli GA, Rampazzo A. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol.* 2002;17(3):218–21.
 22. Campuzano O, Alcalde M, Allegue C, Iglesias A, García-Pavía P, Partemi S, et al. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Med Genet.* 2013;50(5):280–9.
 23. Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Stanchi F, Larderet G, Brahmbhatt B, Brown K, Bauce B, Muriago M, Basso C, Thiene G, Danieli GA RA. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet.* 2001;10(3):189–94.
 24. Basso C, Bauce B, Corrado D, Thiene G. Pathophysiology of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2011
 25. Erkapic D, Neumann T, Schmitt J, Sperzel J, Berkowitsch A,

- Kuniss M, et al. Electrical storm in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and SCN5A mutation. *Europace*. 2008;10(7):884–7.
26. S P. A second case with arrhythmogenic cardiomyopathy, provokable Brugada ECG and SCN5A mutation. *Int J Cardiol*. 2013;171(3):12–3.
27. Yu J, Hu J, Dai X, Cao Q, Xiong Q, Liu X, et al. SCN5A mutation in Chinese patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Herz*. 2014;39(2):271–5.
28. Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA, Callis TE, Pollevick GD, Tester DJ, et al. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia- associated mutations from background genetic noise. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(23):2317–27.
29. Lahtinen AM, Lehtonen E, Marjamaa A, Kaartinen M, Heliö T, Porthan K, et al. Population-prevalent desmosomal mutations predisposing to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Hear Rhythm*. 2011;8(8):1214–21.
30. Fressart V, Duthoit G, Donal E, Probst V, Deharo JC, Chevalier P, et al. Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Spectrum of mutations and clinical impact in practice. *Europace*. 2010;12(6):861–8.
31. Christensen AH, Benn M, Bundgaard H, Tybjærg-Hansen A,

- Haunso S, Svendsen JH. Wide spectrum of desmosomal mutations in Danish patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Med Genet.* 2010;47(11):736–44.
32. Pilichou K, Nava A, Basso C, Beffagna G, Bauce B, Lorenzon A, et al. Mutations in Desmoglein-2 Gene Are Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation.* 2006 Mar 7;113(9):1171 LP-1179.
33. Grossmann KS, Grund C, Huelsken J, Behrend M, Erdmann B, Franke WW, et al. Requirement of plakophilin 2 for heart morphogenesis and cardiac junction formation. *J Cell Biol.* 2004 Oct 11;167(1):149–60.
34. Van Der Zwaag PA, Jongbloed JDH, Van Den Berg MP, Van Der Smagt JJ, Jongbloed R, Bikker H, et al. A genetic variants database for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Hum Mutat.* 2009;30(9):1278–83.
35. Uzumcu A, Norgett EE, Dindar A, Uyguner O, Nisli K, Kayserili H, et al. Loss of desmoplakin isoform I causes early onset cardiomyopathy and heart failure in a Naxos-like syndrome. *J Med Genet.* 2006 Feb 13;43(2):e5–e5.
36. Saito M, Tucker DK, Kohlhorst D, Niessen CM, Kowalczyk AP. Classical and desmosomal cadherins at a glance. *J Cell Sci.* 2012;125(11):2547–52.

37. Awad MM, Dalal D, Cho E, Amat-Alarcon N, James C, Tichnell C, et al. DSG2 mutations contribute to arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2006;79(1):136–42.
38. Van Hengel J, Calore M, Bauce B, Dazzo E, Mazzotti E, De Bortoli M, et al. Mutations in the area composita protein at-catenin are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2013;34(3):201–10.
39. Quarta G, Syrris P, Ashworth M, Jenkins S, Zuborne Alapi K, Morgan J, et al. Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2012;33(9):1128–36.
40. Van Der Zwaag PA, Van Rijsingen IAW, Asimaki A, Jongbloed JDH, Van Veldhuisen DJ, Wiesfeld ACP, et al. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(11):1199–207.
41. Doetschman T, Barnett J V., Runyan RB, Camenisch TD, Heimark RL, Granzier HL, et al. Transforming growth factor beta signaling in adult cardiovascular diseases and repair. *Cell Tissue Res.* 2012;347(1):203–23.

-
42. Haywood AFM, Merner ND, Hodgkinson KA, Houston J, Syrris P, Booth V, et al. Recurrent missense mutations in TMEM43 (ARVD5) due to founder effects cause arrhythmogenic cardiomyopathies in the UK and Canada. *Eur Heart J*. 2013;34(13):1002–11.
 43. Taylor M, Graw S, Sinagra G, Barnes C, Slavov D, Brun F, et al. Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes. *Circulation*. 2011;124(8):876–85.
 44. Wilde AAM, Amin AS. Clinical Spectrum of SCN5A Mutations. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018 May;4(5):569–79.
 45. te Riele ASJM, Agullo-Pascual E, James CA, Leo-Macias A, Cerrone M, Zhang M, et al. Multilevel analyses of SCN5A mutations in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy suggest non-canonical mechanisms for disease pathogenesis. *Cardiovasc Res*. 2017 Jan;113(1):102–11.
 46. Mayosi BM, Fish M, Shaboodien G, Mastantuono E, Kraus S, Wieland T, et al. Identification of Cadherin 2 (CDH2) Mutations in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017 Apr 1
 47. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy.

- Circulation. 1996 Sep 1;94(5):983 LP-991.
48. Right Ventricular Cardiomyopathy and Sudden Death in Young People. N Engl J Med. 1988 Jul 21
 49. Campuzano O, Alcalde M, Iglesias A, Barahona-Dussault C, Sarquella-Brugada G, Benito B, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: severe structural alterations are associated with inflammation. J Clin Pathol. 2012;65(12):1077–83.
 50. Vanderschuren KLA, Sieverink T, Wilders R. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy type 1: a light on molecular mechanisms. Genet Res Int;2013:460805.
 51. Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, d'Amati G, de Gouveia RH, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. Virchows Arch [Internet]. 2017;471(6):691–705.
 52. Basso C, Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Just a matter of fat? Cardiovasc Pathol. 2005;14(1):37–41.
 53. Marcus F, Basso C, Gear K, Sorrell VL. Pitfalls in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Am J Cardiol. 2010;105(7):1036–

- 9.
54. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, de Gouveia RH, Sheppard M, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch.* 2008;452(1):11–8.
55. UHL HSM. A previously undescribed congenital malformation of the heart: almost total absence of the myocardium of the right ventricle. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1952 Sep;91(3):197–209.
56. Asimaki A, Tandri H, Huang H, Halushka MK, Gautam S, Basso C, et al. A New Diagnostic Test for Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2009;360(11):1075–84.
57. Tavora F, Zhang M, Cresswell N, Li L, Fowler D, Franco M, et al. Quantitative Immunohistochemistry of Desmosomal Proteins (Plakoglobin, Desmoplakin and Plakophilin), Connexin-43, and N-cadherin in Arrhythmogenic Cardiomyopathy: An Autopsy Study. *Open Cardiovasc Med J.* 2013;7(1):28–35.
58. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet.* 2000;355(9221):2119–24.
59. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic

- cardiomyopathy. *Circ Res*. 2017;121(7):785–802.
60. Garcia-Gras E, Lombardi R, Giocondo MJ, Willerson JT, Schneider MD, Khoury DS, et al. Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2006;116(7):2012–21.
61. Dawson K, Aflaki M, Nattel S. Role of the Wnt-Frizzled system in cardiac pathophysiology: a rapidly developing, poorly understood area with enormous potential. *J Physiol*. 2013;5916:1409–32.
62. Lombardi R, Da Graca Cabreira-Hansen M, Bell A, Fromm RR, Willerson JT, Marian AJ. Nuclear plakoglobin is essential for differentiation of cardiac progenitor cells to adipocytes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Res*. 2011;
63. Lombardi R, Dong J, Rodriguez G, Bell A, Leung TK, Schwartz RJ, et al. Genetic fate mapping identifies second heart field progenitor cells as a source of adipocytes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Res*. 2009;
64. Paylor B, Fernandes J, McManus B, Rossi F. Tissue-resident Sca1+ PDGFR α + mesenchymal progenitors are the cellular source of fibrofatty infiltration in arrhythmogenic cardiomyopathy. *F1000Research*. 2013;2:141.

65. Ai D, Fu X, Wang J, Lu M-F, Chen L, Baldini A, et al. Canonical Wnt signaling functions in second heart field to promote right ventricular growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* . 2007;104(22):9319–24.
66. Kanazawa A, Tsukada S, Kamiyama M, Yanagimoto T, Nakajima M, Maeda S. Wnt5b partially inhibits canonical Wnt/beta-catenin signaling pathway and promotes adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;330(2):505–10.
67. Ross SE, Hemati N, Longo KA, Bennett CN, Lucas PC, Erickson RL, et al. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science*. 2000;289(5481):950–3.
68. Asimaki A, Protonotarios A, James CA, Chelko SP, Tichnell C, Murray B, et al. Characterizing the Molecular Pathology of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Patient Buccal Mucosa Cells. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2016;9(2):e003688.
69. Tomé MT, García-pinilla JM, Mckenna J. Actualización en miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho : genética , diagnóstico , manifestaciones clínicas y estratificación de riesgo. 2004;57(8):757–67.
70. Haugaa KH, Haland TF, Leren IS, Saberniak J, Edvardsen T. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, clinical manifestations, and diagnosis. *Europace*. 2016;18(7):965–72.

71. Asimaki A, Kleber AG, Saffitz JE. Pathogenesis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015.
72. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-lundqvist C, Fontaine G, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia / cardiomyopathy B ,,. *Br Hear J*. 1994;215-8.
73. Hamid M, Norman M, Quraishi A, Firoozi S, Thaman R, Gimeno, et al. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia reveals a need for broadening of the diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1445-50.
74. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/Dysplasia: Proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121(13):1533-41.
75. Cox MG PJ, Van Der Smagt JJ, Noorman M, Wiesfeld AC, Volders PGA, Van Langen IM, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Diagnostic Task Force Criteria impact of new Task Force Criteria. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2010;3(2):126-33.
76. Vermes E, Strohm O, Otmani A, Childs H, Duff H, Friedrich MG. Impact of the revision of arrhythmogenic right ventricular

- cardiomyopathy/dysplasia task force criteria on its prevalence by CMR criteria. *JACC Cardiovasc Imaging* . 2011;4(3):282–7.
77. Femia G, Hsu C, Singarayar S, Sy RW, Kilborn M, Parker G, et al. Impact of new task force criteria in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2014;171(2):179–83.
78. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, et al. Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy. An Under-Recognized Clinical Entity. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2175–87.
79. Vitarelli A, Cortes Morichetti M, Capotosto L, De Cicco V, Ricci S, Caranci F, et al. Utility of strain echocardiography at rest and after stress testing in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol*. 2013;111(9):1344–50.
80. Sarvari SI, Haugaa KH, Anfinssen O-G, Leren TP, Smiseth OA, Kongsgaard E, et al. Right ventricular mechanical dispersion is related to malignant arrhythmias: a study of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and subclinical right ventricular dysfunction. *Eur Heart J*. 2011 May 1;32(9):1089–96.
81. Teske AJ, Cox MG, De Boeck BW, Doevendans PA, Hauer RN, Cramer MJ. Echocardiographic Tissue Deformation Imaging Quantifies Abnormal Regional Right Ventricular Function in

- Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22(8):920–7.
82. Prati G, Vitrella G, Allocca G, Muser D, Buttignoni SC, Piccoli G, et al. Right Ventricular Strain and Dyssynchrony Assessment in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Cardiac Magnetic Resonance Feature-Tracking Study. Circ Cardiovasc Imaging. 2015 Nov;8(11):e003647.
83. Daniell H. NIH Public Access. 2012;76(October 2009):211–20.
84. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Proposed Modification of the Task Force Criteria. Eur Heart J. 2010 Apr;31(7):806–14.
85. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, Martinez C, Bomma C, Nasir K, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol. 2005;45(1):98–103.
86. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. Circulation. 2007;115(13):1710–20.

87. Basso C, Ronco F, Marcus F, Abudurehman A, Rizzo S, Frigo AC, et al. Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: An in vitro validation of diagnostic criteria. *Eur Heart J*. 2008;29(22):2760–71.
88. Wang J, Yang B, Chen H, Ju W, Chen K, Zhang F, et al. Epsilon waves detected by various electrocardiographic recording methods: in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Tex Hear Inst J*. 2010;37(4):405–11.
89. Gallo, C., Blandino, A., Giustetto, C., Anselmino, M., Castagno, D., Richiardi, E., Gaita F. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: ECG progression over time and correlation with long-term follow-up. *J Cardiovasc Med*. 2016;17(6):418–24.
90. ZORIO E, ARNAU MA, RUEDA J, ALMENAR L, OSA A, MARTINEZ-DOLZ L, et al. The Presence of Epsilon Waves in a Patient with Acute Right Ventricular Infarction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005 Mar;28(3):245–7.
91. Quarta G. 'a arritmoge ' nica del ventr ' culo Criterios diagno derecho Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. 2016;65(7):599–605.
92. Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Bauce B, Frigo G, et al. Three-dimensional electroanatomic voltage mapping

- increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2005;111(23):3042–50.
93. Nava A, Bauce B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2226–33.
94. Lemola K, Brunckhorst C, Helfenstein U, Oechslin E, Jenni R, Duru F. Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care centre. *Heart*. 2005;91(9):1167–72.
95. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793–867.
96. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy for Prevention of Sudden Death in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation*. 2003;108(25):3084–91.
97. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M,

- et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation*. 2010;122(12):1144–52.
98. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Philips B, et al. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1485–96.
99. Bauce B, Basso C, Rampazzo A, Beffagna G, Daliento L, Frigo G, et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *Eur Heart J*. 2005;26(16):1666–75.
100. Hodgkinson KA, Howes AJ, Boland P, Shen XS, Stuckless S, Young T-L, et al. Long-Term Clinical Outcome of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Individuals With a p.S358L Mutation in *TMEM43* Following Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2016 Mar 10 [cited 2018 Jul 23];9(3):e003589.
101. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, et al. Treatment of arrhythmogenic right

- ventricular cardiomyopathy/dysplasia: An international task force consensus statement. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3227–37.
102. Wichter T, Paul M, Wollmann C, Acil T, Gerdes P, Ashraf O, et al. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation*. 2004 Mar 30;109(12):1503–8.
103. Pinamonti B, Dragos AM, Pyxaras SA, Merlo M, Pivetta A, Barbati G, et al. Prognostic predictors in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a 10-year registry. *Eur Heart J* [Internet]. 2011;32(9):1105–13.
104. Rigato I, Bauce B, Rampazzo A, Zorzi A, Pilichou K, Mazzotti E, et al. Compound and Digenic Heterozygosity Predicts Lifetime Arrhythmic Outcome and Sudden Cardiac Death in Desmosomal Gene-Related Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013 Dec 1;6(6):533–42.
105. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Madhavan S, Philips B, et al. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Jun 1;6(3):569–78.
106. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, Zareba W, McNitt S, Gear K, et

- al. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: Predictors, characteristics, and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):119–25.
107. Saguner AM, Medeiros-Domingo A, Schwyzer MA, On C-J, Haegeli LM, Wolber T, et al. Usefulness of inducible ventricular tachycardia to predict long-term adverse outcomes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013 Jan 15 [cited 2018 Jun 19];111(2):250–7.
108. Migliore F, Zorzi A, Silvano M, Bevilacqua M, Leoni L, Marra MP, et al. Prognostic value of endocardial voltage mapping in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Feb 1 [cited 2018 Jun 19];6(1):167–76.
109. Saguner AM, Ganahl S, Baldinger SH, Kraus A, Medeiros-Domingo A, Nordbeck S, et al. Usefulness of electrocardiographic parameters for risk prediction in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol*. 2014 May 15 [cited 2018 Jun 19];113(10):1728–34.
110. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1290–7.

111. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M TG. Trends in Sudden Cardiovascular Death in Young Competitive Athletes. *Jama*. 2006;296(13):1593–601.
112. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does Sports Activity Enhance the Risk of Sudden Death in Adolescents and Young Adults? *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1959–63.
113. Mitchell JH, Haskell W, Snell P, Van Camp SP. Task force 8: Classification of sports. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1364–7.
114. Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, Witt H, Schäfers M, Zellerhoff S, et al. Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. *Circulation*. 2006 Oct 24;114(17):1799–806.
115. La Gerche A, Prior DL, Heidbuchel H. Strenuous endurance exercise: is more better for everyone? Our genes won't tell us. *Br J Sports Med*. 2011 Mar 1;45(3):162–4.
116. La Gerche A, Prior DL, Heidbüchel H. Clinical Consequences of Intense Endurance Exercise Must Include Assessment of the Right Ventricle. *J Am Coll Cardiol* . 2010 Oct 5;56(15):1263.
117. Ector J, Ganame J, van der Merwe N, Adriaenssens B, Pison L, Willems R, et al. Reduced right ventricular ejection fraction in endurance athletes presenting with ventricular arrhythmias: a

- quantitative angiographic assessment. *Eur Heart J*. 2007 Feb 11;28(3):345–53.
118. Martherus R, Jain R, Takagi K, Mendsaikhon U, Turdi S, Osinska H, et al. Accelerated cardiac remodeling in desmoplakin transgenic mice in response to endurance exercise is associated with perturbed Wnt/ β -catenin signaling. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2016 Jan 15;310(2):H174–87.
119. Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation*. 1992;86(1):29–37.
120. Coleman MA, Bos JM, Johnson JN, Owen HJ, Deschamps C, Moir C, et al. Denervation videoscopic left cardiac sympathetic denervation for patients with recurrent ventricular fibrillation/malignant ventricular arrhythmia syndromes besides congenital long-QT syndrome. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2012;5(4):782–8.
121. Wlodarska EK, Wozniak O, Konka M, Rydlewska-Sadowska W, Biederman A, Hoffman P. Thromboembolic complications in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Europace*. 2006;8(8):596–600.
122. Philips B, Madhavan S, James C, Tichnell C, Murray B, Dalal D,

- et al. Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2012;5(3):499–505.
123. Berruezo A, Fernández-Armenta J, Mont L, Zeljko H, Andreu D, Herczku C, et al. Combined endocardial and epicardial catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia incorporating scar dechanneling technique. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2012;5(1):111–21.
124. Bai R, Di Biase L, Shivkumar K, Mohanty P, Tung R, Santangeli P, et al. Ablation of Ventricular Arrhythmias in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: Arrhythmia-Free Survival After Endo-Epicardial Substrate Based Mapping and Ablation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2011;4(4):478–85.
125. Philips B, Te Riele ASJM, Sawant A, Karedy V, James CA, Murray B, et al. Outcomes and ventricular tachycardia recurrence characteristics after epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Hear Rhythm.* 2015;12(4):716–25.
126. Garcia FC, Bazan V, Zado ES, Ren JF, Marchlinski FE. Epicardial substrate and outcome with epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular

- cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2009;120(5):366–75.
127. Schinkel AFL. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2013;6(3):562–8.
128. Ingles J, Sarina T, Kasparian N, Semsarian C. Psychological wellbeing and posttraumatic stress associated with implantable cardioverter defibrillator therapy in young adults with genetic heart disease. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3779–84.
129. Tedford RJ, James C, Judge DP, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, et al. Cardiac transplantation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(3):289–90.
130. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Mar;69(3):89–95.
131. Zorio E, Medina P, Rueda J, Millán JM, Arnau MA, Beneyto M, et al. Insights into the role of microRNAs in cardiac diseases: from biological signalling to therapeutic targets. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2009 Jan;7(1):82–90.
132. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature*. 2004

- Sep 16;431(7006):350–5.
133. Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet.* 2008 Feb 1;9(2):102–14.
 134. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004;116(2):281–97.
 135. Latronico MVG, Catalucci D, Condorelli G. Emerging role of microRNAs in cardiovascular biology. *Circ Res.* 2007;101(12):1225–36.
 136. Marí-Alexandre J, Sánchez-Izquierdo D, Gilabert-Estellés J, Barceló-Molina M, Braza-Boïls A, Sandoval J. miRNAs Regulation and Its Role as Biomarkers in Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):93.
 137. Romaine SPR, Tomaszewski M, Condorelli G, Samani NJ. MicroRNAs in cardiovascular disease: An introduction for clinicians. *Heart.* 2015;101(12):921–8.
 138. Marí-Alexandre J, Barceló-Molina M, Sanz-Sánchez J, Molina P, Sancho J, Abellán Y, et al. Thickness and an Altered miRNA Expression in the Epicardial Adipose Tissue Is Associated With Coronary Heart Disease in Sudden Death Victims. *Rev Española Cardiol (English Ed.* 2018 Feb 10)
 139. Braza-Boïls A, Marí-Alexandre J, Molina P, Arnau MA, Barceló-Molina M, Domingo D, et al. Deregulated hepatic microRNAs

- underlie the association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. *Liver Int.* 2016;36(8):1221–9.
140. Sluijter JPG, Verhage V, Deddens JC, van den Akker F, Doevendans PA. Microvesicles and exosomes for intracardiac communication. *Cardiovasc Res.* 2014;102(2):302–11.
141. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 2013;200(4):373–83.
142. Zhang Y, Hu Y-W, Zheng L, Wang Q. Characteristics and Roles of Exosomes in Cardiovascular Disease. *DNA Cell Biol.* 2017 Mar;36(3):202–11.
143. Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, Burwinkel B. Characterization of extracellular circulating microRNA. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(16):7223–33.
144. Cortez MA, Bueso-Ramos C, Ferdin J, Lopez-Berestein G, Sood AK, Calin GA. MicroRNAs in body fluids—the mix of hormones and biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011 Aug 7;8(8):467–77.
145. Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, et al. Safety and Efficacy of RNAi Therapy for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2013 Aug 29;369(9):819–29.
146. Gurha P, Chen X, Lombardi R, Willerson JT, Marian AJ. Knockdown of Plakophilin 2 Downregulates miR-184 Through CpG Hypermethylation and Suppression of the E2F1 Pathway

- and Leads to Enhanced Adipogenesis In Vitro. *Circ Res.* 2016 Sep 2;119(6):731–50.
147. Zhang H, Liu S, Dong T, Yang J, Xie Y, Wu Y, et al. Profiling of differentially expressed microRNAs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Sci Rep.* 2016;6:1–11.
148. Yamada S, Hsiao Y-W, Chang S-L, Lin Y-J, Lo L-W, Chung F-P, et al. Circulating microRNAs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with ventricular arrhythmia. *EP Eur.* 2017;(January):1–9.
149. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, Ripoll-Vera T, Evangelista-Masip A, Moya-Mitjans A, et al. Plan of Action for Inherited Cardiovascular Diseases: Synthesis of Recommendations and Action Algorithms. *Rev Española Cardiol.* 2016;69(3):300–9.
150. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2010;31(22):2715–26.
151. Igual B, Zorio E, MacEira A, Estornell J, Lopez-Lereu MP, Monmeneu J V., et al. Resonancia magnética cardíaca en miocardiopatía arritmogénica. Tipos de afección y patrones de realce tardío de gadolinio. *Rev Esp Cardiol.*

- 2011;64(12):1114–22.
152. Heermann P, Hedderich DM, Paul M, Schülke C, Kroeger JR, Baeßler B, et al. Biventricular myocardial strain analysis in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) using cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):75.
153. Prakasa KR, Wang J, Tandri H, Dalal D, Bomma C, Chojnowski R, et al. Utility of Tissue Doppler and Strain Echocardiography in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;100(3):507–12.
154. Atsumi A, Ishizu T, Kameda Y, Yamamoto M, Harimura Y, Machino-Ohtsuka T, et al. Application of 3-Dimensional Speckle Tracking Imaging to the Assessment of Right Ventricular Regional Deformation. *Circ J*. 2013;77(July):1760–8.
155. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May 5;17(5):405–23.

156. López-Ayala JM, Gómez-Milanés I, Muñoz JJ, Ruiz-Espejo F, Ortíz M, González-Carrillo J, et al. Desmoplakin truncations and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: Characterizing a phenotype. *Europace*. 2014;16(12):1838–46.
157. Gati S, Rajani R, Carr-White GS, Chambers JB. Adult Left Ventricular Noncompaction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(12):1266–75.
158. Rastegar N, Te Riele ASJM, James CA, Bhonsale A, Murray B, Tichnell C, et al. Fibrofatty Changes: Incidence at Cardiac MR Imaging in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Radiology*. 2016;280(2):405–12.
159. Igual B, Zorio E, Maceira A, Estornell J, Lopez-Lereu MP, Monmeneu J V., et al. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. Patterns of Ventricular Involvement Using Cardiac Magnetic Resonance. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2011;64(12):1114–22.
160. Klopotoski M, Kukula K, Malek LA, Spiewak M, Polanska-Skrzypczyk M, Jamiolkowski J, et al. The value of cardiac magnetic resonance and distribution of late gadolinium enhancement for risk stratification of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2016;68(1):49–56.
161. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA,

- et al. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy. *JACC Hear Fail*. 2017 Jan;5(1):28–38.
162. Dennis M, Elder A, Semsarian C, Orchard J, Brouwer I, Puranik R. A 10-year review of sudden death during sporting activities. *Hear Rhythm*.
163. Mu J, Zhang G, Xue D, Xi M, Qi J, Dong H. Sudden cardiac death owing to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Two case reports and systematic literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8808.
164. Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol*. 2004;97(3):499–501.
165. Dalal D, Nasir K, Bomma C, Prakasa K, Tandri H, Piccini J, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia: A United States Experience. *Circulation*. 2005;112(25):3823–32.
166. Tavora F, Zhang M, Franco M, Oliveira JB, Li L, Fowler D, et al. Distribution of biventricular disease in arrhythmogenic cardiomyopathy: an autopsy study. *Hum Pathol*. 2012;43(4):592–6.
167. Tabib A, Loire R, Chalabreysse L, Meyronnet D, Miras A, Malicier D, et al. Circumstances of Death and Gross and Microscopic Observations in a Series of 200 Cases of Sudden

- Death Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and/or Dysplasia. *Circulation*. 2003;108(24):3000–5.
168. Mesrati MA, Belhadj M, Aissaoui A, HajSalem N, Oualha D, Boughattas M, et al. La mort subite cardiovasculaire de l'adulte : étude autopsique de 361 cas. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2017;66(1):7–14.
169. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1512–20.
170. Akdis D, Brunckhorst C, Duru F, Saguner AM. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Electrical and Structural Phenotypes. *Arrhythmia Electrophysiol Rev*. 2016;5(2):90–101.
171. Maupain C, Badenco N, Pousset F, Waintraub X, Duthoit G, Chastre T, et al. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia Without an Implantable Cardioverter-Defibrillator. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(6):757–68.
172. Oomen AWGJ, Semsarian C, Puranik R, Sy RW. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Progress and Pitfalls. *Hear Lung Circ*. 2018.

173. Fornes P, Ratel S, Lecomte D. Pathology of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia--an autopsy study of 20 forensic cases. *J Forensic Sci.* 1998;43(4):777–83.
174. Tan BY, Judge DP. A clinical approach to a family history of sudden death. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5(6):697–705.
175. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chiodaroli E, Orphanou N, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Clinical Course and Predictors of Arrhythmic Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(23):2540–50.
176. Wichter T, Paul TM, Eckardt L, Gerdes P, Kirchhof P, B cker D, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Herz Kardiovaskul re Erkrankungen.* 2005;30(2):91–101.
177. Rampazzo A, Nava A, Danieli GA, Buja G, Daliento L, Fasoli G, et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. *Hum Mol Genet.* 1994;3(6):959–62.
178. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Pelliccia A, Thiene G. Pre-Participation Screening of Young Competitive Athletes for Prevention of Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008;52(24):1981–9.
179. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right Ventricular Cardiomyopathy and Sudden Death in Young People. *N Engl J Med.* 1988;318(3):129–33.

180. Anderson RE, Hill RB, Broudy DW, Key CR, Pathak D. A population-based autopsy study of sudden, unexpected deaths from natural causes among persons 5 to 39 years old during a 12-year period. *Hum Pathol.* 1994;25(12):1332–40.
181. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus J-L, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, et al. Etiology of Sudden Death in Sports. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(18):2108–15.
182. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Murphy CJ, Garberich RF. Demographics and Epidemiology of Sudden Deaths in Young Competitive Athletes: From the United States National Registry. *Am J Med.* 2016;129(11):1170–7.
183. Aguilera B, Paz Suárez Mier M., Morentin B. Miocardiopatía arritmogénica como causa de muerte súbita en España. Presentación de 21 casos. *Rev Española Cardiol.* 1999;52(9):656–62.
184. Mast TP, Teske AJ, vd Heijden JF, Groeneweg JA, Te Riele ASJM, Velthuis BK, et al. Left Ventricular Involvement in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Assessed by Echocardiography Predicts Adverse Clinical Outcome. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(9):1103–1113.e9.
185. Lindstrom L, Nylander E, Larsson H, Wranne B. Left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy - a scintigraphic and echocardiographic

- study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2005;25(3):171–7.
186. Xu Z, Zhu W, Wang C, Huang L, Zhou Q, Hu J, et al. Genotype-phenotype relationship in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by desmosomal gene mutations: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):41387.
187. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, et al. Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec;52(25):2175–87.
188. Navarro-Manchón J, Fernández E, Igual B, Asimaki A, Syrris P, Osca J, et al. Miocardiopatía arritmogénica con afectación predominante del ventrículo izquierdo por una mutación nueva «sin sentido» en desmoplaquina. *Rev Española Cardiol*. 2011;64(6):530–4.
189. Robertus JL, Sheppard MN, Burrell A. 77 The Pathological Disease Spectrum of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC) in Sudden Cardiac Death Emphasising Biventricular Involvement and Challenges in Diagnosis. *Heart*. 2015;101:A42.1-A42.
190. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, Zareba W, McNitt S, Gear K, et al. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):119–25.

191. den Haan AD, Tan BY, Zikusoka MN, Lladó LI, Jain R, Daly A, et al. Comprehensive desmosome mutation analysis in north americans with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(5):428–35.
192. Klauke B, Kossmann S, Gaertner A, Brand K, Stork I, Brodehl A, et al. De novo desmin-mutation N116S is associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Hum Mol Genet*. 2010;19(23):4595–607.
193. Cox MG PJ, van der Zwaag PA, van der Werf C, van der Smagt JJ, Noorman M, Bhuiyan ZA, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: pathogenic desmosome mutations in index-patients predict outcome of family screening: Dutch arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy genotype-phenotype follow-up study. *Circulation*. 2011;123(23):2690–700.
194. Ohno S, Nagaoka I, Fukuyama M, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, et al. Age-dependent clinical and genetic characteristics in Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ J*. 2013;77(6):1534–42.
195. Alcalde M, Campuzano O, Berne P, García-Pavía P, Doltra A, Arbelo E, et al. Stop-gain mutations in PKP2 are associated with a later age of onset of arrhythmogenic right ventricular

- cardiomyopathy. Sovari AA, editor. PLoS One. 2014;9(6):e100560.
196. Brun F, Barnes C V, Sinagra G, Slavov D, Barbat G, Zhu X, et al. Titin and desmosomal genes in the natural history of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Med Genet*. 2014;51(10):669–76.
197. Groeneweg JA, van der Zwaag PA, Olde Nordkamp LRA, Bikker H, Jongbloed JDH, Jongbloed R, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to revised 2010 task force criteria with inclusion of non-desmosomal phospholamban mutation carriers. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1197–206.
198. Kato K, Takahashi N, Fujii Y, Umehara A, Nishiuchi S, Makiyama T, et al. LMNA cardiomyopathy detected in Japanese arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy cohort. *J Cardiol*. 2016;68(4):346–51.
199. Medeiros-Domingo A, Saguner AM, Magyar I, Bahr A, Akdis D, Brunckhorst C, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: implications of next-generation sequencing in appropriate diagnosis. *Europace*. 2016;19(6):euw098.
200. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, et al. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic

- Cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol. 2016;68(22):2440–51.
201. Hunold P, Wieneke H, Bruder O, Krueger U, Schlosser T, Erbel R, et al. Late enhancement: a new feature in MRI of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? J Cardiovasc Magn Reson. 2005;7(4):649–55.
202. Satoh H, Sano M, Suwa K, Saitoh T, Nobuhara M, Saotome M, et al. Distribution of late gadolinium enhancement in various types of cardiomyopathies: Significance in differential diagnosis, clinical features and prognosis. World J Cardiol. 2014;6(7):585–601.
203. El Ghunnudi, El Ghannudi S, Nghiem A, Germain P, Jeung M-Y, Gangi A, et al. Left Ventricular Involvement in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy - A Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study. Clin Med Insights Cardiol. 2015;2014:27.
204. Andrews CM, Srinivasan NT, Rosmini S, Bulluck H, Orini M, Jenkins S, et al. Electrical and Structural Substrate of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Determined Using Noninvasive Electrocardiographic Imaging and Late Gadolinium Magnetic Resonance Imaging. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2017;10(7).
205. Marra MP, Leoni L, Bauce B, Corbetti F, Zorzi A, Migliore F, et al. Imaging Study of Ventricular Scar in Arrhythmogenic Right

- Ventricular Cardiomyopathy: Comparison of 3D Standard Electroanatomical Voltage Mapping and Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2012;5(1):91–100.
206. Bluemke DA, Krupinski EA, Ovitt T, Gear K, Unger E, Axel L, et al. MR Imaging of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Morphologic Findings and Interobserver Reliability. *Cardiology.* 2003;99(3):153–62.
207. Pfluger HB, Phrommintikul A, Mariani JA, Cherayath JG, Taylor AJ. Utility of Myocardial Fibrosis and Fatty Infiltration Detected by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia—A Single Centre Experience. *Hear Lung Circ.* 2008;17(6):478–83.
208. Menghetti L, Basso C, Nava A, Angelini A, Thiene G. Spin-echo nuclear magnetic resonance for tissue characterisation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart.* 1996;76(6):467–70.
209. Tandri H, Castillo E, Ferrari VA, Nasir K, Dalal D, Bomma C, et al. Magnetic Resonance Imaging of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2277–84.
210. Tandri H, Macedo R, Calkins H, Marcus F, Cannom D, Scheinman M, et al. Role of magnetic resonance imaging in

- arrhythmogenic right ventricular dysplasia: Insights from the North American arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD/C) study. *Am Heart J*. 2008 Jan;155(1):147–53.
211. Morita N, Mandel WJ, Kobayashi Y, Karagueuzian HS. Cardiac fibrosis as a determinant of ventricular tachyarrhythmias. *J arrhythmia* [Internet]. 2014;30(6):389–94.
212. Olivotto I, Cecchi F, Poggesi C, Yacoub MH. Patterns of Disease Progression in Hypertrophic Cardiomyopathy: An Individualized Approach to Clinical Staging. *Circ Hear Fail*. 2012;5(4):535–46.
213. O’Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, et al. Prognostic Significance of Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):867–74.
214. Tops LF, Prakasa K, Tandri H, Dalal D, Jain R, Dimaano VL, et al. Prevalence and Pathophysiologic Attributes of Ventricular Dyssynchrony in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jul;54(5):445–51.
215. Bourfiss M, Vigneault DM, Aliyari Ghasebeh M, Murray B, James CA, Tichnell C, et al. Feature tracking CMR reveals abnormal strain in preclinical arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy: a multisoftware

- feasibility and clinical implementation study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017 Dec;19(1).
216. Murtagh G, Laffin LJ, Patel K V, Patel A V, Bonham CA, Yu Z, et al. Improved detection of myocardial damage in sarcoidosis using longitudinal strain in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Echocardiography*. 2016;33(9):1344–52.
217. Abecasis J, Castro M, Ribeiras R, Gil V. Rare presentation of sarcoidosis: Multimodal imaging diagnosis of cardiac involvement. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(12):957.e1–957.e6.
218. Nunes de Alencar Neto J, Baranchuk A, Bayés-Genís A, Bayés de Luna A. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: an electrocardiogram-based review. *EP Eur*. 2018 Jun 1 [;20(FI1):f3–12.
219. Steriotis AK, Bauce B, Daliento L, Rigato I, Mazzotti E, Folino AF, et al. Electrocardiographic Pattern in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2009 May 1];103(9):1302–8.
220. Jain R, Dalal D, Daly A, Tichnell C, James C, Evenson A, et al. Electrocardiographic Features of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. *Circulation*. 2009;120(6):477–87.
221. Nava A, Canciani B, Buja G, Martini B, Daliento L, Scognamiglio R, et al. Electrovectorcardiographic study of negative T waves

- on precordial leads in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: relationship with right ventricular volumes. *J Electrocardiol* [Internet]. 1988;21(3):239–45.
222. Peters S, Trümmel M, Koehler B. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia–cardiomyopathy. *Hear Rhythm* [Internet]. 2008;5(10):1417–21.
223. Kukla P, Jastrzębski M, Kurdzielewicz W. [Higher right precordial leads and Fontaine leads: the better detection of QRS fragmentation and epsilon wave in arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy]. *Kardiologia Polska* 2012;70(9):958–9.
224. Hurst JW. Naming of the waves in the ECG, with a brief account of their genesis. *Circulation*. 1998 Nov 3;98(18):1937–42.
225. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113(21):2495–501.
226. Das MK, Maskoun W, Shen C, Michael MA, Suradi H, Desai M, et al. Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Hear Rhythm*. 2010 Jan;7(1):74–80.
227. Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction

- abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*. 2008;118(17):1697–704.
228. Haukilahti MAE, Eranti A, Kentt  T, Huikuri H V. QRS Fragmentation Patterns Representing Myocardial Scar Need to Be Separated from Benign Normal Variants: Hypotheses and Proposal for Morphology based Classification. *Front Physiol*. 2016;7:653.
229. Peters S. Vectorcardiography: Diagnostic advantage over electrocardiography in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2015;187(1):134–7.
230. Cerqueira-Gomes M, Abreu e Lima C, Rocha-Gon alves F, Ramalh o C, Maia J. Correlations between Radiological Heart Size and the Vectorcardiogram in Patients with Left Anterior Hemiblock. In: *Advances in cardiology*. 1975. p. 136–47.
231. Dr ska Z, Pol nkov  M, Drosen D, Kr l V. [Vectorcardiographic image of localized paroxysmal ischemia]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1990;39(4):199–201.
232. Giusti C, Contini C, Santoro G, Pauletti M. [The diagnosis of myocardial infarction in the presence of disorders of ventricular activation for right endoventricular pacing and left bundle branch block (author’s transl)]. *G Ital Cardiol*. 1978;8 Suppl 1:293–8.
233. Edenbrandt L, Pahlm O. Vectorcardiogram synthesized from a

- 12-lead ECG: superiority of the inverse Dower matrix. *J Electrocardiol* [Internet]. 1988;21(4):361–7.
234. van Deursen CJM, Vernoooy K, Dudink E, Bergfeldt L, Crijns HJGM, Prinzen FW, et al. Vectorcardiographic QRS area as a novel predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *J Electrocardiol*. 2015;48(1):45–52.
235. Cortez D, Svensson A, Carlson J, Graw S, Sharma N, Brun F, et al. Right precordial-directed electrocardiographical markers identify arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the absence of conventional depolarization or repolarization abnormalities. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):1–10.
236. Baucé B, Basso C, Rampazzo A, Beffagna G, Daliento L, Frigo G, et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *Eur Heart J*. 2005;26(16):1666–75.
237. Pilichou K, Thiene G, Baucé B, Rigato I, Lazzarini E, Migliore F, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:33.
238. Yang W-M, Min K-H, Lee W. MiR-1271 upregulated by saturated fatty acid palmitate provokes impaired insulin signaling by repressing INSR and IRS-1 expression in HepG2 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Sep 30;478(4):1786–91.

239. Li J, Xu J, Yan X, Jin K, Li W, Zhang R. Suppression of Capn4 by microRNA-1271 impedes the proliferation and invasion of colorectal cancer cells. *Biomed Pharmacother*. 2018;99:162–8.
240. Perrino C, Barabási A-L, Condorelli G, Davidson SM, De Windt L, Dimmeler S, et al. Epigenomic and transcriptomic approaches in the post-genomic era: path to novel targets for diagnosis and therapy of the ischaemic heart? Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res*. 2017;113(7):725–36.
241. Lombardi R, Marian A. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy is A Disease of Cardiac Stem Cells.
242. Gottschalk B, Gysel M, Barbosa-Barros R, De RP, Rocha S, Ricardo Pérez-Riera A, et al. The Use of Fontaine Leads in the Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia.
243. San Román JA, Candell-Riera J, Arnold R, Sánchez PL, Aguadé-Bruix S, Bermejo J, et al. Análisis cuantitativo de la función ventricular izquierda como herramienta para la investigación clínica. *Fundamentos y metodología. Rev Española Cardiol*. 2009;62(5):535–51.

Capítulo 8

ANEXOS

Tabla 1. Descripción de las mutaciones identificadas en los pacientes fallecidos de MSC por MCA.

GEN	MUTACIÓN
FLNC	p.Ala656Profs*8
PKP2	p.Val868Asp
FLNC	c.5298+21C>T
DSP	p.Arg105Gln
FLNC	p.Thr1978Asnfs*60 htz
PRKG2	p.Ile492Asn
DSP	p.Arg2151Pro htz
TTN	p.Ile16648val htz
KCNE2	p.Arg77Trp htz
DES	p.Leu136His htz
DSP	p.Arg315Cys htz
TTN	c.19723G>C
JUP	c.1024C>T
HCN4	c.2339C>T
KCNE1	c.253G>A
LMNA	p.Arg190Gln htz
RYR2	p.Asn2365Ser htz

GEN	MUTACIÓN
DSP	p.Arg1934* htz
PPP1R13L	p.Lys613Glu htz
PKP2	p.Ser688Pro htz
DSG2	p.Gln731Pro htz
FLNC	p.Tyr705*htz
FLNC	c.3_*2del
DSP	p.Glu290Lys htz
FLNC	p.Thr160Lys htz
PKP2	p.Ser329Argfs*23 htz
DSP	G2121R
DSP	p.Gln1262* htz
FLNC	c.4288+2T>G
DSP	No disponible
FLNC	p.Tyr83* htz
DSG2	p.Asp297Asn htz
PKP2	c.2578-2A>C
DSG2	p.Asp433Asn htz
FLNC	p.Gln572*

GEN	MUTACIÓN
DES	p.Asp399Metfs*48
DSP	p.Arg908His
PKP2	Asp600Valfs*56 htz
DMD	g.31676107- ?_31893490+?del
TMEM43	p.Ser358Leu htz
FLNC	p.Arg1370* htz
PKP2	p.Arg79* htz
PKP2	p.Lys672Argfs*12 htz
DSG2	c.523+2_523+3insT
PKP2	p.Asp352_Leu354delins- Glu
FLNC	c.7251+1G>A g.128495369G>A
DSP	p.Arg1269* htz p.Ile2154Asn htz
DES	p.Arp415Gln htz
DSP	Leu1773fs htz
DSG2	Ile293Val htz

Tabla 2. Descripción de las mutaciones identificadas en la cohorte de pacientes vivos.

GEN	MUTACIÓN
DSP	p. Gln1866* htz
DSP	p. Arg1866* htz
DSP	p.Glu1039Glyfs*1052 htz
DSP	p. Glu1039Glyfs*1052 htz
DSP	p. Glu1039Glyfs*1052 htz
DSP	p. Leu1773Tyrfs1780 htz
DSP	p. Leu1773Tyrfs1780 htz
DSP	p. Gln986* htz
DES	p. Arg415Gln htz
DSP	p. Leu1773Tyrfs1780
DSP	c. DSP IVS2+5G>A
DSP	p. Leu1773Tyrfs1780 + c. IVS2+5G>A
DSP	p.Leu1773Tyrfs1780 htz
DSP	p. Leu1773Tyrfs1780 htz
DSP	p.Leu1773Tyrfs1780 htz

GEN	MUTACIÓN
DSP	p. Leu1773Tyrfs1780 htz
DSP	p.Leu1773YTyrfs1780 htz
DSP	c.IVS2+5G>A htz
DSC2	Tyr358Ile htz
PKP2	p. Ala860Ser htz
FLNC	p.Gly1800* htz
DSP	p.Leu1773Tyrfs htz
PKP2	p.Asp600Val fs htz
DSP	p.Gln1804* htz
SCN5A	Lys1236Arg
MYBPC3	Ala354Val
DSP	p. Gln1804* htz
SCN5A	Lys1236Arg
MYBPC3	Ala354Val
DSP	deleción exones 21-23 htz
DSP	deleción exones 21-23 htz
MYH6	Val496Leu htz
RYR2	Ala2603Val htz
DSP	deleción exones 21-23 htz

GEN	MUTACIÓN
DSG2	p. Thr335Ala homo
SCN5A	p.Gln73Lysfs*24 htz
DES	p. Arg415Gln htz
DSP	p. Asp352_LeudelinsGlu htz
TMEM43	p.Ser358Leu htz
TMEM43	p.Ser358Leu htz
TMEM43	p.Ser358Leu htz
DSG2	p.Thr335Ala htz
DSP	Gln2762Pro htz
PKP2	c.2578-2A>C htz
DSG2	Asp433Asn htz
PKP2	c.2578-2A>C htz
DSG2	Asp433Asn htz
LMNA	p.Arg439Gly htz
PKP2	p.Arg79* htz
PKP2	p.Arg79* htz
FLNC	p. Arg1370* htz
DES	p. Arg415Trp htz
MYH6	Arg800Cys htz

GEN	MUTACIÓN
DES	p. Arg415Trp htz
PLN	p.*53fs htz
DSP	p.Gln1453Aspfs*12 htz
DSP	Tyr2770Cys htz
DSP	p.Gln1453Aspfs*12 htz
DSP	p.Gln1453Aspfs*12 htz
DSP	p.Gln1453Aspfs*12 htz
DSP	Tyr2770Cys htz (VUS)
DSP	p.Gln1453Aspfs*12 htz
DSP	p.Gln1453Aspfs*12 htz
DSP	p.Gln1453Aspfs*12 htz
DSP	p.Ser2402Argfs*27 htz
DSP	p.Ser2402Argfs*27 htz
DSG2	p. Ala517Val htz
DSG2	IVS5-9T>A htz
DSG2	p.Ala517Val htz
DSP	3'UTR+9T>A htz
PKP2	p. Gly5Trpfs+38 htz

GEN	MUTACIÓN
DSP	c.273+5G>A htz
DSC2	T358I
DSP	p.Gln986* htz
FLNC	p.Gly1800* htz
TMEM43	p.Ser358Leu htz
DSP	p.Gln1804*htz,
SCN5A	p.Lys1236Arg htz
MYBPC3	p.Ala534Val htz
PKP2	p.Gly5Trpfs+38 htz
PKP2	c.2578-2A>C htz
DSG2	Asp433Asn htz
PKP2	c.2578-2A>C htz
DSG2	Asp433Asn htz
PKP2	p.Arg79*htz
PKP2	p.Gly5Trpfs*38 htz
PKP2	p.Gly5Trpfs*38 htz
DSP	p.Gln1804*htz
MYBPC3	p.Ala534Val htz
DSP	p.Gln1972* htz

GEN	MUTACIÓN
LMNA	p.Arg438Gly
DSP	p. Arg1934* htz
PKP2	p.Arg79* htz
DSP	p.Gln1453Aspfs* htz
DSP	p.Gln2761Pro htz
DSP	p.Gln1453AAspfs*12 htz
DSP	p. Arg1866* htz
DSP	p. Arg1866* htz
DSP	p. Glu1039Glyfs*1052 htz
DSP	p. Leu1773Tyrfs1780 htz
DSP	p. Leu1773Tyrfs1780 htz
DSP	deleción exones 21-23 htz
DSP	deleción exones 21-23 htz
DES	p. Arg415Gln htz
DSP	p. Gln986* htz
DSP	p. Leu1773Tyrfs1780 htz
DSP	p. Gln986* htz

GEN	MUTACIÓN
DSP	p. Gln986* htz
SP	delección exones 21-23 htz